

**RADIOJODIREFRAKTAARIN KILPIRAUHASSYÖPÄPOTILAAN OHJAUS –**  
Systemoitu kirjallisuuskatsaus

Satu Linna  
Pro gradu -tutkielma  
Hoitotieteen ja  
terveyshallintotieteen  
tutkimusyksikkö  
Terveystieteiden  
opettajan tutkinto-  
ohjelma  
Oulun yliopisto  
Huhtikuu 2019

## TIIVISTELMÄ

Linna Satu

Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus – systemoitu kirjallisuuskatsaus  
Pro gradu -tutkielma: 180 sivua, 2 liitettä.  
Huhtikuu 2019

Pro gradu -tutkielmani tarkoitus on kuvata radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta systemoidun kirjallisuuskatsauksen avulla. Aineistohaku on toteutettu kolme kertaa marraskuun 2016–huhtikuun 2018 välisenä ajanjaksona. Viimeisellä hakukerralla kielirajasta muutettiin siten, että hakuun otettiin mukaan englannin kielen lisäksi suomen kieli. Haut tehtiin Pubmed-, Cinahl-, Medic-, Arto- ja Scopus -tietokannoista. Aikarajaus määritettiin koskemaan 2007–2018 -ajanjaksoa. Mukaanotto- ja poissulkukriteerit on muodostettu mukaellen PICO-mallia (patients, population, intervention comparison, outcome).

Tutkimusaineistoksi valikoitui kirjallisuuskatsauksen hakutuloksena kaksi tieteellistä julkaisua, jotka käsittelevät radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta. Pro gradu -tutkielmani teoreettisen viitekehyksen muodostavat kilpirauhanen, kilpirauhassyöpä, radiojodihoito, radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä ja sen lääkkeet sekä lääkkeiden haittavaikutukset ja potilaan suullinen ja kirjallinen ohjaus. Tarkastelen tarkoituksellisesti varsin laajasti näitä kaikkia aihealueita.

Papillaarisessa ja follikulaarisessa kilpirauhassyövässä, joita kutsutaan myös erilaistuneeksi kilpirauhassyöväksi, leikkauksen jälkeen jäljelle jäänyt kilpirauhaskudos tuhotaan radioaktiivisella <sup>131</sup>I-isotoopilla. Radiojodin tarkoitus on ehkäistä taudin uusiutumista ja syöpäkuolemia sekä hidastaa levinneen taudin etenemistä. Kun se ei enää tehoa tai ihminen tulee sille vastustuskykyiseksi, kutsutaan taudin muuttumista radiojodirefraktaariksi kilpirauhassyöväksi. Kliiniseen käyttöön on tuotu uusia lääkkeitä ja uutta tietoa potilasohjauksesta tarvitaan, sillä nykykäytännön mukainen kilpirauhassyövän potilasohjauksen sisältö on muuttunut siihen tulleen lääkehoitokäytännön vuoksi olennaisesti.

Tutkimustulokset osoittavat, että kilpirauhassyöpäpotilaan potilaan ohjaus on pääosin samanlaista Yhdysvalloissa ja Suomessa ja se on keskeisessä asemassa lääkehoidon mahdollisesti aiheuttamien haittavaikutusten hoidossa ja hallinnassa. Pro gradu -tutkielmastani saatuja tietoja voidaan käyttää kehittämään ja suunnittelemaan radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan lääkehoidon ohjausta ja lääkehoidon aiheuttamien haittavaikutusten hoitoa ja hallintaa. Omaehtoisen kokemukseni perusteella kilpirauhassyöpäpotilaiden hoito vaihtelee, ja Suomeen tulisi saada kansalliset kilpirauhassyöpäpotilaan hoito-ohjeet ja potilaan ohjaus -strategia. Ilman näitä on mahdollista, että potilas ei saa tarvittavaa tietoa lääkkeiden aiheuttamien haittavaikutusten ennaltaehkäisystä ja tämän tiedon puute voi vaikuttaa potilaan saaman hoidon laatuun.

Avainsanat: Kilpirauhassyöpä, radiojodihoito, radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä, potilasohjaus, tyrosiini-kinaasi-inhibiittori, sorafenibi, lenvatinibi, haittavaikutus

## ABSTRACT

Linna Satu

Counseling of the radioiodine refractory thyroid cancer patient  
–systematized literature review  
Master's Thesis: 180 pages, 2 appendices  
April 2019

The aim of the study was to describe the counseling of the radioiodine refractory patient's by using systematized literature review. The information retrieval was implemented three times between November 2016 to April 2018. The last time the information retrieval was accomplished the language boundary was changed to include Finnish language as well. The information retrieval was implemented in Pubmed-, Cinahl-, Medline-, Arto- ja Scopus databases. The inclusion and exclusion criteria were made by modifying PICO-model (patients, population, intervention comparison, outcome).

Research material was selected by using literature review and I got as results two scientific publications which includes counseling of the radioiodine refractory patient. The constitute of frame of my Master's Thesis is thyroid, thyroid cancer, radioiodine therapy, radioiodine refractory thyroid cancer and its drugs and the adverse events of the drugs and counseling of patient by oral and written literature. I scrutinize on purpose very widely these all themes.

The two subtypes of thyroid cancer, papillary and follicular are called well-differentiated thyroid cancer. After thyroidectomy the thyroid tissue which is left is removed by radioiodine treatment. The aim of the radioiodine treatment is to prevent relapses, cancer deaths and to retard advanced disease. As the patient relapses after several radioiodine treatments, or becomes radioiodine resistant, the disease is called radioiodine refractory or resistant thyroid cancer. There are new drugs in the market and in clinical use and the new information of the counseling of the thyroid cancer patient is needed because the content of the current patient counseling is not relevant at the moment.

The study findings show the counseling of the radioiodine refractory thyroid cancer patient is mainly similar in the United States and in Finland. According to my knowledge the counseling of thyroid cancer patient alters. There is an urgent need to have nationwide guidelines and strategy for counseling thyroid cancer patient in Finland. The lack of these may impact that the radioiodine refractory patient unmet the information needs to prevent the adverse events related the sorafenib or lenvatinib treatment. This may also impact for the quality of patient's therapy. The information gained from this study can be used to develop, refine and focus radioiodine refractory patient counseling in the radioiodine providing centers in Finland. Patient counseling is the key element to prevent the adverse events related the sorafenib and lenvatinib therapy. Patient counseling should highlight importance of information use of evidence-based knowledge and the radioiodine providing units should implement and root new patient counseling methods and a strategy for patient counseling. The results of this thesis can be most effectively utilized in health care management, planning, and development.

Key words: thyroid cancer, radioiodine treatment, radioiodine refractory differentiated thyroid cancer, the drugs and their adverse events of the radioiodine refractory differentiated thyroid cancer and the counseling of the radioiodine refractory differentiated thyroid cancer patient, tyrosine kinase inhibitor, sorafenib, lenvatinib, adverse event

Sisältö  
Tiivistelmä  
Abstract

<b>1</b>	<b>JOHDANTO.....</b>	<b>1</b>
1.1	Tutkimuksen tarkoitus ja tavoite .....	4
1.2	Tutkimustehtävät .....	5
<b>2</b>	<b>TUTKIMUKSEN TEOREETTISET LÄHTÖKOHDAT .....</b>	<b>7</b>
2.1	Kilpirauhanen .....	7
2.2	Syöpä sairautena .....	8
2.3	Kilpirauhassyöpä .....	11
2.4	Kilpirauhassyöpätyypit .....	14
2.4.1	<i>Papillaarinen kilpirauhassyöpä .....</i>	<i>14</i>
2.4.2	<i>Follikulaarinen kilpirauhassyöpä .....</i>	<i>16</i>
2.4.3	<i>Kilpirauhassyövän uusiutumiseen ja ennusteeseen liittyviä seikkoja .....</i>	<i>16</i>
2.5	Radiojodihoito .....	18
2.5.1	<i>Tyrokseenihoito .....</i>	<i>24</i>
2.5.2	<i>TSH-stimulaatio .....</i>	<i>26</i>
2.5.3	<i>Muut ennen radiojodihoidon toteutusta huomioitavat seikat .....</i>	<i>27</i>
2.5.4	<i>Radiojodihoidon toteutus .....</i>	<i>30</i>
2.5.5	<i>Radiojodihoitoon liittyvän eristyksen aikana huomioitavaa .....</i>	<i>35</i>
2.5.6	<i>Potilaan kotiutus eristyksen loppuessa .....</i>	<i>39</i>
2.5.7	<i>Radiojodihoidon haittavaikutukset .....</i>	<i>42</i>
2.5.8	<i>Radiojodihoidon seuranta .....</i>	<i>44</i>
<b>3</b>	<b>RADIOJODIREFRAKTAARI KILPIRAUHASSYÖPÄ.....</b>	<b>50</b>
3.1	Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän määrittelyä .....	51
3.2	Radiojodirefraktaarin potilaan hoito .....	52
3.3	Radiorefraktaarin kilpirauhassyövän lääkkeet .....	53
3.4	Radiorefraktaarin kilpirauhassyövän lääkkeiden annostus ja antotapa .....	56
3.5	Radiorefraktaarin kilpirauhassyövän lääkkeiden annostuksen säätäminen .....	57
3.6	Radiorefraktaarin kilpirauhassyövän lääkkeiden haittavaikutukset .....	58
3.6.1	<i>Iho-oireet .....</i>	<i>62</i>
3.6.2	<i>Korkea verenpaine .....</i>	<i>62</i>
3.6.3	<i>Ylävatsavaivat, närästys ja ripuli .....</i>	<i>65</i>
3.6.4	<i>Maha-suolikanavan puhkeaminen ja fistelin muodostus .....</i>	<i>67</i>
3.6.5	<i>Verenvuoto .....</i>	<i>68</i>
3.6.6	<i>QT-ajan pidentyminen ja valtimotromboembolia .....</i>	<i>70</i>
3.6.7	<i>Proteinuria .....</i>	<i>70</i>
3.6.8	<i>Maksan vajaatoiminta .....</i>	<i>71</i>
3.6.9	<i>Munuaisten vajaatoiminta .....</i>	<i>72</i>
3.6.10	<i>Hypokalsemia ja TSH-suppressio .....</i>	<i>73</i>
3.6.11	<i>Uupumus .....</i>	<i>74</i>
3.6.12	<i>Hiustenlähtö .....</i>	<i>74</i>
3.6.13	<i>Muita potilasohjauksessa sorafenibi- ja lenvatinibihoidon aikana huomioitavia asioita .....</i>	<i>75</i>
3.7	Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpälääkkeiden haittavaikutusten hoito ja hallinta .....	77
3.8	Sorafenibin ja lenvatinibin vasta-aiheet, pakkauskoost, säilytys ja kesto aika .....	78
<b>4</b>	<b>POTILASOHJAUS .....</b>	<b>80</b>
4.1	Potilasohjaus tiedonsaantikeinona .....	89
4.2	Suullinen potilasohjaus .....	93
4.3	Kirjallinen potilasohjaus .....	97
4.4	Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus .....	100

4.5	Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpöpotilaan lääkehoidon ohjaus .....	101
<b>5</b>	<b>TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄN VALINTA.....</b>	<b>110</b>
5.1	Kirjallisuuskatsaus .....	111
5.2	Tarkan tutkimussuunnitelman laatiminen .....	113
5.3	Tutkimuskysymysten määrittäminen .....	113
5.4	Alkuperäistutkimusten haku ja tutkimusten laadun arviointi ja analysointi .....	116
<b>6</b>	<b>TUTKIMUKSEN TULOKSET.....</b>	<b>118</b>
6.1	Sorafenibihoidon aiheuttamat erilaiset iho-oireet .....	124
6.2	Sorafenibihoidon aiheuttama uupumus.....	128
6.3	Ripuli ja muut sorafenibihoidon aiheuttamat ruoansulatuskanavan haittavaikutukset .....	129
6.4	Korkea verenpaine ja muut sorafenibihoitoon liittyvät sydän- ja verisuonihaittavaikutukset .....	132
6.5	Suun limakalvotulehdukset sekä muut kurkun ja nielun alueen haittavaikutukset .....	134
6.6	Korkea porttilaskimopaine sekä maksan laskimolaajentumien vuoto .....	135
6.7	Yhteenvedo julkaisuista .....	135
<b>7</b>	<b>POHDINTA.....</b>	<b>137</b>
7.1	Tutkimuksen luotettavuus .....	142
7.2	Tutkimuksen eettiset näkökohdat.....	146
7.3	Jatkotutkimusaiheet.....	148

## LÄHTEET

# 1 JOHDANTO

Kilpirauhanen (lat. glandula thyroidea) on kahdesta rauhaslohkosta koostuva elin ja se luokitellaan umpirauhasiin kuuluvaksi rauhaseksi (Sand ym. 2012). Se on tärkeä jokaisen ihmisen hyvinvoinnin kannalta, sillä sen pääasiallinen tehtävä on tuottaa erilaisia elimistön aineenvaihduntaa sääteleviä hormoneja (Sand ym. 2012), joista esimerkiksi trijodityroniini (T3), on hormoni, joka vaikuttaa lähes jokaiseen fysiologiseen prosessiin kehossa. (Soppi 2013). Kilpirauhaskudoksesta lähtöisin olevaa pahanlaatuista kasvainta kutsutaan kilpirauhassyöväksi ja se on yleisin umpieritysrauhasten syöpä (Pelttari ym. 2007, Arola ym. 2010, Hakala 2016).

Yleisimmät kilpirauhassyöpätyypit ovat hyvin erilaistuneet papillaarinen ja follikulaarinen kilpirauhassyöpä. Ne kattavat yli 90 % kaikista kilpirauhassyöivistä, ja niiden ennuste on erinomainen. (Sihvo ym. 2019.) Kilpirauhassyövän ensisijainen hoito on koko kilpirauhasen poisto leikkauksella (Mäenpää ym. 2007, Vauhkonen & Holmström 2012, Schalin-Jäntti 2013b), mutta sen hoito riippuu kuitenkin aina kilpirauhassyöpätyypistä ja syövän levinneisyydestä (Pelttari ym. 2007, Schalin-Jäntti 2013b). Papillaarisessa ja follikulaarisessa kilpirauhassyövässä leikkauksen jälkeen jäljelle jääneen kilpirauhaskudos tuhotaan yleensä radiojodihoidolla eli radioaktiivisella <sup>131</sup>I-isotoopilla, jos kasvaimen koko ylittää yhden senttimetrin (Mäenpää & Välimäki 2010, Mäenpää 2013, Mäenpää 2014.). Radiojodihoidon tarkoitus on ehkäistä syövän uusiutumista ja syöpäkuolemia sekä hidastaa levinneen taudin etenemistä (Mäenpää 2014, Hakala 2016). Kun radiojodi ei enää tehoa tai ihminen tulee sille vastustuskykyiseksi, kutsutaan taudin muuttumista radiojodirefraktaariksi kilpirauhassyöväksi (Durante ym. 2006, Schlumberger ym. 2014, Schmidt 2017).

Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän hoitoon oli ennen vuotta 2014 vain rajallisesti onkologisia hoitoja, mutta vuonna 2014 Suomessa (ja EU:ssa) myönnettiin sen hoitoon myyntilupa ja käyttöaihe sorafenibille (Nexavar®), ja vuonna 2015 toiselle oraaliselle multikinaasi-inhibiittorilääkkeelle, lenvatinibille (Lenvima®) (EMA 2015). Uusien lääkkeiden käyttöönotto osaksi potilaan kokonaishoitoa on muuttanut radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta muun muassa lääkkeiden annostelun ja antotavan, oikean ja turvallisen käytön sekä erityisesti niiden mahdollisesti aiheuttamien haittavaikutusten osalta. Nykytilanne asettaakin radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaustilanteeseen uusia tarpeita ja haasteita.

Erilaistunutta, radiojodirefraktaaria kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan ohjauksen tulee olla laadukasta ja ajan tasalla olevaa. Tietoa potilas saa eri tavoin toteutetun potilasohjauksen avulla ja potilasohjaus tulee nähdä olennaisena osana potilaan hoitoketjun saumatonta yhteistyötä. Sen lähtökohtana on potilaskeskeisyys ja potilaan voimavaraistumista tukevan tiedon anto. Potilaskeskeisessä ohjauksessa potilas on aktiivisena osallistujana ja yhteistyössä hoitohenkilökunnan kanssa. (Montin 2008.) Myös laki potilaan asemasta ja oikeuksista velvoittaa antamaan potilaalle tietoa riittävästi ja ymmärrettävästi, jotta potilaan on mahdollista osallistua omaa hoitoaan koskevaan päätöksentekoon (laki potilaan asemasta ja oikeuksista 785/1992).

Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän lääkehoitokäytäntöjen muututtua tarvitaan uutta tietoa siitä, **mitä tietoa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksesta on olemassa ja miten tämänhetkisen olemassa olevan ohjauksen sisältöä tulee kehittää vastaamaan niihin haasteisiin, joita kyseisten lääkehoitokäytäntöjen käyttöönotto vaatii.** Pro gradu -tutkielmassani kuvailen tätä systemoidun kirjallisuuskatsauksen avulla.

Tässä pro gradu -tutkielmassani käsittelen tarkoituksellisesti varsin kattavasti radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan sairautta, sen hoitoa ja niihin liittyvän ohjauksen ominaispiirteitä, jotta lukija ymmärtääk *millainen ilmiö radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilas ja millaisia seikkoja ja mitä kaikkea tulee ottaa huomioon hänen hoidossaan ja siihen liittyvässä potilasohjauksessa.* Siksi pro gradu -tutkielmani ”Tutkielman teoreettinen viitekehys” -kappaleessa (luku 2) on tarkoituksellisesti tarkasteltu sangen perusteellisesti näitä aihealueita, ja pro gradu -tutkielmani teoreettisen viitekehysten muodostavat kilpirauhanen, kilpirauhassyöpä, radiojodihoito, radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä ja sen lääkkeet sekä lääkkeiden haittavaikutukset ja potilasohjaus.

Kirjallisuuskatsausten avulla on mahdollista hahmottaa jonkin aihealueen tai ilmiön tutkimustarvetta, tai se voi olla itse tutkimusmenetelmä, jonka avulla laaditaan synteesi aikaisemmasta tutkimustiedosta (Stolt ym. 2016). Suhosen ym. (2016) mukaan kirjallisuuskatsausten avulla voidaan muodostaa kokonaiskuva tietystä asiakokonaisuudesta tai aihealueesta. Kirjallisuuskatsausten metodologia on vielä nuorta ja edelleen kehittyvää, ja koska ne ovat kehittyneet toisistaan, systemaattisten kirjallisuuskatsausten termistö saattaa olla välimuotoisia tai toistensa yhdistelmiä (Suhonen ym. 2016).



Grant ja Booth (2009) puolestaan määrittelevät kirjallisuuskatsauksen siten, että se on tutkitun tiedon järjestelmällistä arviointia jonkin tarkasti määritellyn tutkimuskysymyksen näkökulmasta. Tarkastelu ei saa perustua vain yksittäisen tutkimukseen tai tutkijaan, eikä esimerkiksi opinnäytetyöhön, joka tehdään ja jossa aineiston valinta tapahtuu yksin. Tällainen tutkimus ei Grantin & Boothin (2009) mukaan täytä systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kriteereitä, pikemminkin kyseessä on heidän mielestään systemoitu kirjallisuuskatsaus. Tällaiseen katsaukseen ei ole edes välttämätöntä löytää kaikkea aiheesta kirjoitettua materiaalia (Grant & Booth 2009). Koska pro gradu -tutkielmani on itsekseni laatima opinnäytetyö, täyttää se Grantin ja Boothin (2009) mukaan paremmin kirjallisuuskatsauksen kuin systemaattisen kirjallisuuskatsauksen kriteerit.

Tässä pro gradu -tutkielmassa kilpirauhassyöpäpotilas käsitetään siten, että potilas sairastaa edennyttä, paikallisesti levinnyttä tai metastaattista erilaistunutta (papillaarinen/follikulaarinen/Hürthlen solusyöpä), radioaktiiviselle jodille refraktorista tai sille resistenttiä kilpirauhaskarsinoomaa. Radiojodirefraktaari/-resistentti käsitetään tässä yhteydessä siten, että potilaalla on radiojodille refraktaari tai resistentti kilpirauhassyöpä, joka on edennyt siten, että potilaalla tulee olla mitattavissa oleva, vähintään yksi radiojodia lataamaton leesio gammakuvauksessa. Leesio-sanalla tarkoitetaan myös kilpirauhassyöpäpesäkettä ja ladata-verbiä käytetään rinnakkain kerätä-verbin kanssa ja metastaasi- ja etäpesäke -sanat käsitetään samalla tavoin. Lisäksi tässä pro gradu -tutkielmassa radiojodihoidolla tarkoitetaan samaa asiaa kuin lääketieteellisissä <sup>131</sup>I:lla, <sup>131</sup>I:lla ja <sup>131</sup>I:lla toteutettavia radionuklidihoitoja. Tässä pro gradu -tutkielmassa termillä kilpirauhassyöpä käsitetään vain kilpirauhassyövän papillaarinen ja follikulaarinen muoto ja sillä tarkoitetaan samaa asiaa kuin uusien lääkkeiden käyttöaiheissa esiintyvä vierasperäinen termi ”kilpirauhaskarsinooma”.

Hoitajan antama potilasohjaus käsitetään tässä pro gradu -tutkielmassa hoitajan ja kilpirauhassyöpäpotilaan väliseksi tavoitteelliseksi vuorovaikutusprosessiksi, joka on yksilöllistä ja sidoksissa sekä ohjauksen antajan ja potilaan taustatekijöihin ja jonka tarkoituksena on edistää potilaan tiedonsaantia sekä tukea potilasta terveytensä ja siihen liittyvien ongelmien ja hoidon hallinnassa. Tässä pro gradu -tutkielmassa potilasohjauksen tiedonsaantikeinot on rajattu suulliseen ja kirjalliseen ohjaukseen ja edelleen tässä pro gradu -tutkielmassa hoitaja- ja terveydenhuoltohenkilöstö -sanaa käytetään rinnakkain ohjaaja-sanalla ja potilas (asiakas)-ja radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilas -sanaa käytetään synonyymeinä ohjattava-sanalla.

Potilasohjaus tiedonsaantimenetelmänä käsitetään tässä pro gradu -tutkielmassa kilpirauhassyöpöpotilaan ja hoitohenkilökunnan edustajan väliseksi vuorovaikutteiseksi, tasa-arvoiseksi, aktiiviseksi ja tavoitteelliseksi toiminnaksi, joka on sidoksissa molempien taustatekijöihin. Potilasohjauksen tavoitteena on edistää potilaan tiedonsaantia sekä tukea potilasta terveytensä ja siihen liittyvien ongelmien ja hoidon hallinnassa. Sen tavoitteena on myös auttaa potilasta selviytymään sairauden kanssa sekä parempaan itsehoidon toteuttamiseen kotona ja tämän kautta yleiskunnan paranemiseen ja elämänlaadun kohenemiseen.

Potilasohjauksen päätavoite on kilpirauhassyöpöpotilaan optimaalinen voimavaraistuminen. Voimavaraistuminen käsitetään siten, että se potilas on aktiivinen tiedon käsittelijä ja siinä kartoitetaan yksilölliset tiedonsaanti - ja oppimistarpeet mahdollisimman laaja-alaisesti siten, että potilaan omat henkilökohtaiset ominaisuudet ja mahdolliset erikoistarpeet huomioidaan ja että potilas ei vain vastaanota vaan myös sisäistää, tiedostaa ja omaksuu ohjauksessa saamansa tiedon. Suullista potilasohjausta vahvistetaan kirjallisen materiaalin avulla. Hoitohenkilökunnan edustajan tehtävä on tunnistaa ja arvioida potilaan ohjaustarve sekä tukea häntä päätöksenteossa. Tällä kaikella pyritään edistämään potilaan kykyä ja aloitteellisuutta parantaa elämäänsä haluamallaan tavalla.

## **1.1 Tutkimuksen tarkoitus ja tavoite**

Laadullisessa tutkimuksessa painotetaan enemmän aineiston laatua kuin määrää, koska siinä keskitytään tutkittavan ilmiön kuvaukseen aineistosta käsin. Pro gradu -tutkielmani tarkoitus on kuvata radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpöpotilaan ohjausta kirjallisuuskatsauksen avulla. Tutkimusprosessin kuvaus on kirjallisuuskatsauksessa yleensä iso osa koko tutkimusta. (Aveyard 2007). Kuvaus on myös syytä tehdä huolella, koska sen perusteella lukijat voivat arvioida, kuinka luotettavia tutkimustulokset ovat ja millaista hyötyä tutkimuksella voisi olla (Macdonald 2001). Tarkoitukseni on selvittää, mitä aiheesta jo tiedetään ja voidaanko tietoa yhdistää uudella tavalla radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpöpotilaan hoidon ja ohjauksen suunnitteluun ja kehittämiseen.

Kirjallisuuskatsaus soveltuu tutkimusmenetelmäksi siinäkin syystä, että siinä on keskeistä tarkka, mahdollisimman kattava aineiston valinta-, analysointi- ja syntetisointiprosessi, minkä avulla pyritään mahdollisimman korkealaatuisiin tutkimustuloksiin (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Kirjallisuuskatsauksen keskeinen lähtökohta on tarkasti muotoiltu tutkimuskysymys, tarkasti valitut

menetelmät ja noudatetut menettelytavat sekä kattava aikaisempien tutkimusten hakumenettely ja sen tavoite on juuri siinä, että se esittää miten ja minkälaisista näkökulmista aihetta on aiemmin. (Whittemore & Knafl 2005).

## 1.2 Tutkimustehtävät

Tutkimustehtävät ovat:

1. Mitä tietoa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksesta kirjallisuuskatsauksen avulla löytyy?
2. Miten radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta voidaan kirjallisuuskatsauksen perusteella kehittää?

Tutkimusaiheeni on hoitotieteellisen tutkimuksen kannalta relevantti ja ajankohtainen, koska pro gradu -tutkielmani tarkoitus on kirjallisuuskatsauksen avulla kuvata radiorefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta ja sen tavoitteena on selvittää, miten systemoidun kirjallisuuskatsauksen avulla löytynyttä uutta tietoa voidaan yhdistää tämänhetkiseen tietoon potilaan hoidon ja potilasohjauksen suunnitteluun ja niiden kehittämiseksi. Uutta tietoa potilasohjauksesta tarvitaan, sillä nykykäytännön mukainen radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän potilasohjauksen sisältö on muuttunut sairauteen tulleen lääkehoitokäytännön vuoksi olennaisesti. Uuden hoitomuodon käyttöönotto vie aina aikaa ja sisältää asteittain etenevän prosessin, jossa vahvistetaan ja parannetaan käytäntöä (Bergh ym. 2005). Uuden hoitomuodon käyttöönotto saattaa vaatia paradigman uudelleen määrittelyä pääosallisilta toimijoilta ja johdolta (Bergh ym. 2003).

Tämän pro gradu -tutkielmani teoreettisen viitekehyksen muodostavat kilpirauhanen, kilpirauhassyöpä, radiojodihoito, radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä ja sen lääkkeet sekä lääkkeiden haittavaikutukset ja potilasohjaus. Se etenee seuraavasti: Ensimmäinen pääluku sisältää tämän johdanto-osan, jossa esittelen tutkimuksen taustan, tarkoituksen sekä tutkimuskysymykset, luvussa kaksi käsitellään tutkimuksen teoreettista viitekehystä, ja koska radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä ja sen potilasohjaus muodostavat käsitteinä useita isoja kokonaisuuksia, on tarkoituksenmukaista käsitellä varsin laajasti aihealueita.

Luvussa kolme kerrotaan potilasohjauksesta tiedonsaantimenetelmänä. Luku neljä koostuu tutkimusaineistosta ja -menetelmän valintaosasta. Viidennessä luvussa käydään läpi tutkimuksen tulokset ja viimeiseksi luvussa kuusi on tutkimuksen pohdintaosio, jossa tarkastelen tuloksia, pohdin tutkimuksen luotettavuutta ja eettisyyttä, arvioin tutkimukseni merkitystä hoitotieteelle ja pohdin jatkotutkimusaiheita. Lähteiden jälkeen olevissa liitteissä on tutkimusaineistoni sisältö jaoteltu teemoittain haittavaikutuskategorioihin taulukkomuodossa. Taulukko on pro gradu -tutkielman liitteenä ja se on nimetty seuraavasti: Sisällönanalyysi. Sorafenibihoidon aiheuttamat yleisimmät haittavaikutukset, niiden hallinta ja hoito. (Liite 1.) Lyhenteet ja vieraskielisten termien selitykset olen koostanut liitteeseen 2. (Liite 2.)

## 2 TUTKIMUKSEN TEOREETTISET LÄHTÖKOHDAT

Käsittelen tässä pro gradu -tutkielmassa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän ja siihen liittyvään lääkehoitoon käsittelevässä kirjallisuuskatsauksessa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan ohjausta. Sen hoitokäytäntö on muuttunut lähes täysin viime vuosina, koska uusien lääkkeiden markkinoilletulo on vaikuttanut potilasohjauksen sisältöön ja muuttanut sitä olennaisesti. Tarkastelen tässä yhteydessä verrattain laajasti pro gradu -tutkielmani teoreettisen viitekehyksen aihealueita. laajasti Pro gradu -tutkielmani teoreettisen viitekehyksen muodostavat kilpirauhanen, kilpirauhassyöpä, radiojodihoito, radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä ja sen lääkkeet sekä lääkkeiden haittavaikutukset ja potilasohjaus.

### 2.1 Kilpirauhanen

Kilpirauhanen (lat. glandula thyroidea) on kahdesta rauhaslohkosta koostuva elin ja se luokitellaan umpirauhasiin kuuluvaksi rauhaseksi (Sand ym. 2012). Se on iho- ja lihaskerrosten peittämä ja sijaitsee ihmisellä heti aataminomenan alapuolella, nielun alaosassa sen molemmilla puolella juuri solisluiden ja rintalastan yhtymäkohdan yläpuolella (Soppi 2013). Kilpirauhaslohkosten koko vaihtelee yksilöllisesti, yhden kilpirauhaslohkoston normaali pituus aikuisella ihmisellä on noin 4 senttimetriä (cm) ja leveys sekä paksuus noin 2–2,5 cm ja paino 15–30 grammaa (Välimäki & Schalin-Jäntti 2009, Soppi 2013, Sand ym. 2012).

Kilpirauhasen pääasiallinen tehtävä on tuottaa erilaisia hormoneja ja terve kilpirauhanen tuottaa suoraan kolmea eri hormonia: 1) *Tyroksiinia (T4)*, kilpirauhasen tuottamista hormoneista noin 80 % on T4-hormonia ja sen puoliintumisaika on noin 6,5 päivää. Kilpirauhanen muuttaa myös osan T4-hormonista T3-hormoniksi. 2) *Trijodityroniinia (T3)*, kilpirauhasen tuottamista hormoneista noin 20 % on T3-hormonia. Sen puoliintumisaika on noin 2,5 päivää. T3 on hormoni, joka vaikuttaa lähes jokaiseen fysiologiseen prosessiin kehossa. Se on solutasolla neljä kertaa tehokkaampaa kuin T4 -hormoni. 3) *Käänteistä trijodityroniinia (rT3)* Kilpirauhanen tuottaa käänteistä trijodityroniinia osittain, mutta elimistö tuottaa sitä myös kilpirauhasen ulkopuolella. (Soppi 2013.) Näiden hormonien tuotantoa säätelee aivolisäkkeen tyreotropiini (TSH) (Mäenpää 2014). Kilpirauhasen toiminnassa syntyy sivutuotteena myös useita muita elimistölle tärkeitä hormoneja ja aineenvaihduntatuotteita (Soppi 2013).

Kilpirauhashormonit siirtyvät verenkiertoon ja kulkevat verenkierrossa sekä varasto- ja kuljetusvalkuaisaineisiin sitoutuneina että vapaina. Verenkierrossa ne ovat pääosin sitoutuneina veren plasmassa oleviin valkuaisaineisiin, kuten tyroksiinia sitoviin globuliiniin (TGB) ja (Soppi 2013, Sand ym. 2012) ja albumiiniin (Soppi 2013). Sitoutuneet hormonit toimivat kilpirauhashormonivarastona, sillä vain vapaat kilpirauhashormonit välittävät kilpirauhashormonien (T4v ja T3v) vaikutukset (Soppi 2013, Sand ym. 2012).

Kilpirauhashormonit vaikuttavat muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta lähes jokaiseen soluun kehossa (pernaa ja kiveksiä lukuun ottamatta) (Soppi 2013). Ne säätelevät perusaineenvaihduntaa, kehon lämpötilaa, vaikuttavat proteiinisynteesiin sekä luuston kehitykseen ja kasvuun. Ne ohjaavat myös kasvua, fyysistä ja psyykkistä kehitystä, hermostoa, aineenvaihduntaa, kehon lämpötilaa, sydämen lyöntitiheyttä, kehon proteiinin, rasvan ja hiilihydraattien käyttöä sekä stimuloivat vitamiinien ja hivenaineiden aineenvaihduntaa (Soppi 2013, Sand ym. 2012). Kilpirauhashormonit vaikuttavat myös ihmisen psykologiseen hyvinvointiin ja ne ovat tärkeässä roolissa kehon kokonaisvaltaisessa hyvinvoinnissa ja kehityksessä. Kilpirauhasen vajaatoiminta voi vähentää kehon aineenvaihduntaa 40–50 prosenttia ja liikatoiminta voi nostaa aineenvaihduntanopeuden jopa 60–100 prosenttia normaalitason yläpuolelle. (Soppi 2013.)

## **2.2 Syöpä sairautena**

Syöpä on perimän vaurioihin liittyvä sairaus (Kervinen & Gahmberg 2004). Sen perusedellytyksenä ovat yksittäiset mutaatiot ja kromosomien rakenteelliset muutokset, joiden vaikutuksesta syöpää edistävien, niin kutsuttujen onkogeenisten proteiinien ja niitä vastustavien kasvaimenestäjägeenien välinen tasapaino häiriintyy (Laiho 2002). Syöpä on siten elimistön solujen hallitsematonta kasvua, siinä terveen solun perimäaines on vaurioitunut ja solut muuttuvat elimistön säätelyjärjestelmästä riippumattomaksi, pahanlaatuisiksi solukoksi (Iivanainen ym. 2006) tai epänormaaliksi kudossmassaksi, joka syntyy solujen kasvaessa epänormaalilla tavalla ja jakautuessa enemmän kuin niiden pitäisi tai jos solut eivät kuole niin kuin niiden pitäisi (Kaikki syövästä 2018, Salminen 2000). Kasvaessaan syöpä tuhoaa ympäröivää tervettä kudosta ja kasvun edetessä se aiheuttaa alueella sijaitsevien elinten toiminnan häiriintymistä (Salminen 2000) eli se on solukon tai kudoksen pääosin ulkoisista kasvuärsykkeistä riippumatonta ja isäntäelimelle tarkoituksetonta ja haitallista liikakasvua (Isola & Kallioniemi 2013).

Syöpäkasvaimet voivat levitä elimistön muihin osiin etäpesäkkeiden avulla (Isola 2013) ja syöpäsoluille tyypillisiä piirteitä ovat niiden invasoiva (tunkeutuva) ja destruoiva (tuhoava) kasvutapa (Iivanainen ym. 2006). Kasvaimet saattavat olla hyvänlaatuisia eli benignejä tai pahanlaatuisia eli maligneja ja niitä voidaan myös kutsua neoplasmoiksi (Isola & Kallioniemi 2013). Elimistön kaikkia pahanlaatuisia kasvaimia nimitetään syöväksi (Iivanainen ym. 2006).

Suomessa syöpään sairastuu vuosittain noin 32 000 ihmistä ja joka kolmas suomalainen sairastuu jossakin elämänsä vaiheessa syöpään (Torvinen 2016, Kaikki syövästä 2018). Syöpä on Suomessa toiseksi yleisin kuolinsyy (THL 2005, Tilastokeskus 2017) mutta nykyisin lähes kaksi kolmesta syöpään sairastuneesta paranee (Kaikki syövästä 2018). Syöpäsolujen kehittämä vastustuskyky yhtä tai useampaa lääkeainetta kohtaan huonontaa kuitenkin usein merkittävästi hoitotulosta (Pyrhönen 2000) ja lääkeresistenssin kehittyminen on ollut yksi syövän hoidon vaikeimmin ratkaistavista ongelmista (Ross & Hughes 2004, Kervinen & Gahmberg 2004). Jos syöpätapausten määrä suhteutetaan väestön määrän ja ikärakenteen muutokseen, on uusien syöpätapausten määrä lisääntynyt tasaisesti viimeisen 30 vuoden aikana (THL 2014), koska syöpien määrä Suomessa lisääntyy väestön ikääntyessä (Moller ym. 2002, Elomaa 2009), mutta ikävakioitu syöpäkuolleisuus laskee silti tasaisesti (Elomaa 2009). Tämä positiivinen kehitys selittyy viime vuosikymmenten hoitomenetelmien valtavalla kehityksellä ja sen lisäksi varhaisemmalla ja tarkemmalla diagnostiikalla (Pukkala 2005) sekä tutkimusmäärien lisääntymisellä, yhä useampi syöpä löydetään varhaisemmassa vaiheessa ja pystytään parantamaan kokonaan (Pelttari ym. 2007).

Syövän hoito kehittyy jatkuvasti (Kaikki syövästä 2018) ja sen hoitotutkimukset ovat välttämättömiä syövän hoitotulosten parantamiseksi (Joensuu 2013a). Usein eri hoitomuotoja yhdistetään, jotta saadaan aikaan paras mahdollinen hoitotulos (Pukkala ym. 2006, Iivanainen ym. 2006) ja viime vuosina on löydetty täysin uudenlaisia tapoja hoitaa syöpää (Iivanainen ym. 2006). Kliiniseen käyttöön on tuotu useita uusia erityisiä lääkkeitä ja uusia molekyyilejä kehitellään jatkuvasti (Joensuu 2013a). Suomen Syöpäjärjestöjen Kaikki syövästä -sivuston (2018) mukaan tulevaisuudessa syövän hoito painottuuakin erilaisiin yhdistelmä- ja täsmähoitoihin. Niiden teho kuitenkin vaihtelee potilaasta toiseen, eikä pelkkä kohdeproteiinin läsnäolo, aktivaatio tai mutaatio riitä selittämään lääkehoidon vastetta tai sen puutetta. Olennaisempia tekijöitä lääkevasteen kannalta ovat syöpäkudoksen biologiset ominaisuudet ja niiden suuri vaihtelu eri yksilöiden kesken. (Kallioniemi & Mäkelä 2006.)

Syövän hoito suunnitellaan aina yksilöllisesti (Joensuu 2013b) ja hoitomuotojen valintaan osallistuu yleensä useita lääketieteen eri alojen asiantuntijoita (Pukkala ym. 2006). Koska nykyisin käytössä olevat syöpälääkkeet vaikuttavat valikoimattomasti sekä syöpäsoluihin että normaalisoluihin, ovat lääkehoidon haittavaikutukset tämän seurauksena usein varsin vaikeita (Kervinen & Gahmberg 2004). Potilaan soveltuvuus hoitoon tuleekin tämän vuoksi arvioida huolellisesti (Joensuu 2013b). Potilaan syöpätyypin tarkka tunnistaminen sekä syövän kehitysasteen ja muiden yksilöllisten tekijöiden määrittäminen ovat tässä keskeisessä asemassa (Kervinen & Gahmberg 2004). Lisäksi hoidon valintaan vaikuttavia tekijöitä ovat potilaan yleiskunto, taudin levinneisyys, sairauden tyyppi, muut mahdolliset oheissairaudet ja niiden lääkehoito sekä potilaan omat toiveet hoitoaan koskien (Joensuu 2013b, Kaikki syövästä 2018).

Hoidon valintaan vaikuttavia tekijöitä ovat lisäksi potilaan kyky osallistua suunnitellun hoidon toteuttamiseen ja kyky ymmärtää hoidon tarkoitus, suunnitellun hoidon teho sekä haittavaikutusten määrä ja laatu (Joensuu 2013b). Potilaan yleisestä käyttäytymisestä ja puhetavasta voidaan huomata sairauden merkkejä ja saada vihjeitä mahdollisista oireista korostavista taustaongelmista. Hoitavan lääkärin on tärkeää saada käsitys potilaan kommunikaatiokyvystä ja oman toiminnan hahmottamisesta ja täten arvioida edellytykset hyvän hoitosuhteen luomiseen ja ne keinot, joilla potilas itse saadaan osallistumaan mahdollisesti pitkäaikaiseenkin hoitoprosessiin. (Vauhkonen & Holmström 2012.) Potilaan biologista ikää sen sijaan ei tule käyttää hoitopäätöksen ensisijaisena perusteena (Joensuu 2013b). Hoitopäätökset tulisi tehdä yhteistyössä potilaan ja lääkärin kanssa ja ennen hoitopäätösten tekemistä potilaan tulisi saada riittävästi tietoa eri hoitovaihtoehdoista, niiden vaikutuksista ja toteutustavoista.

Syövän hoidon tavoitteena on potilaan parantuminen, syövän leviämisen estäminen tai hidastaminen sekä potilaan elinajan pidentäminen (Kaikki syövästä 2018). Potilaan elämänlaadun parantaminen ja syöpään liittyvien oireiden kuten uupumuksen, luustokipujen ja pahoinvoinnin hoitaminen on tärkeä osa syövän hoitoa (Oivanen ym. 2006, Kaikki syövästä 2018). Syövästä toipumisen tavoitteena puolestaan on turvata potilaan elämänlaatu- ja hallinta (Oivanen ym. 2006). Jos syöpä ei parane eikä ole parannettavissa, hoidon keskiössä on potilaan psyykkisen, fyysisen ja sosiaalisen hyvinvoinnin edistäminen.



Syöpäkasvain tai -solu ei periidy tai tartu ihmisestä toiseen, mutta alttius sairastua syöpään voi periytyä (Pukkala ym. 2006). Periytyvän syövän kehittymisen edellytyksenä olevan perintötekijämuutoksen on oltava jo valmiina kaikissa ihmisen soluissa, jotta se voi siirtyä jälkikasvulle sukusolujen mukana (Isola 2013). Tämän lisäksi syövän kehittymiseen tarvitaan sopivat ympäristötekijät, jotka saavat aikaan pahanlaatuisen kasvaimen kehittymiseen tarvittavat muutokset. Perinnöllisiin syöpiin viittaa suvussa esiintyvät saman elimen syövät useassa sukupolvessa, syöpään sairastuminen keskimääräistä nuorempana sekä useat kasvaimet. Kilpirauhassyöpä on yksi perinnöllisiin sairastumisalttiuksiin liitetyistä syöivistä. (Pukkala ym. 2006.) Papillaarisista kilpirauhassyövistä 3 % on perinnöllisiä (Mäenpää ym. 2013) ja sitä sairastavan jälkeläisillä on muuhun väestöön verrattuna nelinkertainen riski sairastua siihen (Pukkala ym. 2006). Kilpirauhassyövän tunnetuin riskitekijä on ionisoiva säteily (Pelttari ym. 2007, Mäenpää ym. 2013).

Ionisoiva säteily voi vahingoittaa eläviä soluja. Pienikin säteilyannos voi muuttaa solun perimää ja aiheuttaa täten vähäisen lisäyksen elinikäiseen syöpäriskiin. (STUK 2017.) Syöpäriskin kannalta ei voida vetää rajaa turvallisen ja vaarallisen säteilyannoksen välillä. Syöpäriski nousee suorassa suhteessa säteilyannokseen eli riski on sitä suurempi mitä suurempi on säteilyannos. (Salminen 2018). Kansainvälisen säteilysuojelukomission (ICRP) arvion mukaan riski sairastua säteilyn aiheuttamaan syöpään on keskimäärin noin 5 prosenttia eli 1:20, jos ihminen altistuu pitkän ajan kuluessa 1000 millisievertin (mSv) annokselle. Säteilyturvakeskus (STUK) (2017) ja Salminen (2018) määrittelevät puolestaan asian siten, että jos sama säteily määrä jakaantuu tasan sadalle ihmiselle, niin todennäköisyys on väestötasolla edelleen 1:20, mutta yksilön kohdalla riski sairastua säteilyn aiheuttamaan syöpään on 1:2000.

### **2.3 Kilpirauhassyöpä**

Kilpirauhasen sädeherkkyys on suurimmillaan varhaislapsuudessa, koska jakautumattomat solut eivät ole herkkiä säteilylle (Mustonen ym. 2017). Mustosen ja kumppaneiden (2017) mukaan lasten kehittyvän kilpirauhasen onkin todettu olevan erityisen herkkä radiojodille ja jodin kertyminen maitotaloustuotteisiin ydinkatastrofien jälkeen lisää altistusta eritoten lapsilla ja nuorilla. Kilpirauhassyövän vaara on suurentunut ydinkatastrofien yhteydessä ja kaulan alueelle saadun sädehoidon jälkeen. (Mäenpää ym. 2002, Pelttari ym. 2007, Mäenpää ym. 2009, Vauhkonen & Holmström 2012.)

Hyvän- ja pahanlaatuiset kyhmyt alkavat kehittyä 5–10 vuotta latenssiajan jälkeen (Pelttari ym. 2007) ja sairastumisen riski on suurimmillaan 20–40 vuotta altistuksen jälkeen. Sairaus puhkeaa vasta useiden vuosien tai vuosikymmenien kuluttua altistuksesta. (Pukkala ym. 2006, Mäenpää ym. 2013, Zablotska ym. 2010, Dinets ym. 2012.) Yli 45-vuotiailla ionisoivalle säteilylle altistuneilla ihmisillä ei ole todettu kuitenkaan lisääntyntä riskiä sairastua kilpirauhassyöpään (Pelttari ym. 2007). Säteilyn lisäksi kilpirauhassyövälle altistavia tekijöitä ovat jodin puutos ja lymfocytaarinen tyreoidiitti. Myös endeeminen struuma on lisännyt follikulaarisen kilpirauhassyövän ilmaantuvuutta (Mäenpää ym. 2013.)

Kilpirauhassyövän tavallisin oire on kyhmy kaulassa (Mäenpää ym. 2002, Pelttari ym. 2007, Mäkitie 2009, Vauhkonen & Holmström 2012). Leuanalussylikirauhasen akuutti tai krooninen tulehdus tai sylkikiven aiheuttama turvotus voi näkyä myös leuan alla olevana kyhmynä (Atula 2007), varsinkin jos samalla esiintyy lisääntyviä oireita ruokailun yhteydessä. Palpoitavissa oleva kyhmy voi kuitenkin olla syövän merkittävä varhaisoire ilman muita ensioireita, tällainen kyhmy on yleensä aristamaton, kiinteä ja joskus ympäristöönsä kiinnittynyt ja vain toisella puolella kaulaa (Mäkitie 2009). Se voi sijaita joko kilpirauhasessa tai syöpäkudosta sisältävässä suurentuneessa imurauhasessa (Mäenpää ym. 2013, Schalin-Jäntti 2013b). Kaulakyhmyyn lisäksi muita kilpirauhassyövän oireita ovat kaulan alueen kipu, ja myöhäisempiä paikallisoireita äänenkäheys sekä nielemis- ja hengitysvaikeudet (Vauhkonen & Holmström 2012, Mäenpää ym. 2013). Potilaan kannalta nämä vaivat ovat hyvin kiusallisia ja arkielämää rajoittavia. Ellei kaulassa ollut epäselvä kyhmy ole alkanut pienentyä kolmessa viikossa, se tulee tutkia tai lähettää erikoissairaanhoidon selvittelyyn (Mäkitie 2009).

Yksittäisen kilpirauhaskyhmyyn syöpäriski on noin 5 % (Pelttari ym. 2007, Vauhkonen & Holmström 2012, Schalin-Jäntti 2013b, Nyman & Markkola 2018) ja vaikka kilpirauhaskarsinooma on verrattain harvinainen ja suurin osa kyhmyistä on hyvänlaatuisia (Mäkitie 2009), lapsen tai nuoren potilaan yksittäisen kyhmyyn syöpäriski on suurempi (Nyman & Markkola 2018) kuin iäkkään potilaan (Krook ym. 2014) ja hitaastikin etenevä tauti saattaa vaikuttaa elinajan odotteeseen (Nyman & Markkola 2018). Laboratoriotutkimuksista ei ole hyötyä kilpirauhassyövän diagnostiikassa (Mäenpää ym. 2009), ja diagnoosi varmistetaan ultraäänitutkimuksen yhteydessä tehtävällä ohutneulanäytteen avulla (Vauhkonen & Holmström 2012, Mäenpää ym. 2013). Kliinisesti näiden erottaminen on kuitenkin haastavaa (Datta ym. 2006), ja joskus diagnoosi varmistuu vasta leikkauspöydällä (Wirlander 2019).

Kilpirauhassyöpä on yleisin umpieritysrauhasten syöpä (Pelttari ym. 2007, Arola ym. 2010, Dadu & Cabanillas 2012, Hakala 2016). Kilpirauhassyövän papillaarista ja follikulaarista alatyyppejä nimitetään yhdessä hyvin erilaistuneeksi kilpirauhassyöväksi. (Pelttari ym. 2007, Hakala 2016.) Papillaarisessa ja follikulaarisessa karsinoomassa koko hoidon perusta ja ensisijainen hoito on koko kilpirauhasen kirurginen poisto (Pelttari ym. 2007, Mäenpää ym. 2009, Mäenpää ym. 2013, Soppi 2013).

Toisin kuin monissa muissa syövässä, koko kilpirauhanen poistetaan kirurgisesti, vaikka primaarituumori olisikin levinnyt jo diagnoosivaiheessa (Pelttari ym. 2007). Epäselvä kilpirauhaskyhy my poistetaan leikkaamalla koko kilpirauhaslohko kyhmyineen histologiseen tutkimukseen (Mäenpää ym. 2013). Leikkauksessa jää lähes aina jäljelle jonkun verran tervettä kilpirauhaskudosta, koska leikkaava kirurgi varoo äänihermoa ja lisäkilpirauhasia (Javanainen 2013). Tästä syystä hoitohenkilökunnan tulee tarkkailla ja seurata leikkauksen jälkeen potilaan äänen laatua (nervus recurrens- eli äänihuulivaurion mahdollisuus) ja hänen kalsium-arvojaan (hypoparatyreoosin mahdollisuus, lisäkilpirauhasen toiminnan varmistamiseksi) (Pelttari ym. 2007, Mäenpää ym. 2009, Heiskanen 2013, Mäenpää ym. 2013). Nervus recurrens- ja hypoparatyreoosi komplikaatioita kilpirauhasleikkauksen jälkeen esiintyy noin 1–2 prosentilla leikatuista potilaista kilpirauhaskirurgiaan perehtyneissä keskuksissa (Pelttari ym. 2007, Mäenpää ym. 2009, Heiskanen 2013).

Kilpirauhassyövän hoito riippuu aina syöpätyypistä ja syövän levinneisyydestä (Pelttari ym. 2007, Schalin-Jäntti 2013b) vaikka sen ensisijainen hoito onkin sen leikkaus (Pelttari ym. 2007, Vauhkonen & Holmström 2012). Papillaarisessa ja follikulaarisessa kilpirauhassyövässä leikkauksen jälkeen jäljelle jäänyt kilpirauhaskudos tuhotaan yleensä radiojodihoidolla eli radioaktiivisella <sup>131</sup>I-isotoopilla (radiojodiablaatio) (Pelttari ym. 2007, Mäenpää ym. 2009, Mäenpää ym. 2013, Soppi 2013, Mäenpää 2014, Hakala 2016). Radiojodi kertyy myös syöpäkudokseen, jos sitä on jäänyt leikkauksesta vielä jäljelle, ja koska radiojodin säteily tuhoaa juuri ne solut, joihin jodi on hakeutunut, voidaan radiojodihoitoa kutsua erilaistuneen kilpirauhassyövän täsmähoidoksi (Javanainen 2013, Mäenpää 2014). Leikkaustulosta tulee arvioida 6–12 kuukauden kuluttua leikkauksesta, sillä 77 % taudin uusiutumisesta tapahtuu seuraavan viiden vuoden sisällä leikkauksesta (Durante ym. 2013). Tämän vuoksi taudin uusiutumisen riskiä tulee arvioida potilaan säännöllisten seurantakäyntien avulla (Cabanillas ym. 2016).

Radiojodin tarkoitus on ehkäistä taudin uusiutumista ja syöpäkuolemia sekä hidastaa levinneen taudin etenemistä (Mäenpää 2014, Hakala 2016). Samalla radiojodihoito mahdollistaa kuvantamisen hoidon jälkeen, eli kuvauksella saadaan tietoa syövän mahdollisesta leviämisestä, koska suurella  $^{131}\text{I}$ -aktiivisuudella tehtävä gammakuvaus antaa luotettavan kuvan taudin levinneisyydestä (Pelttari ym. 2007). Kun ihminen tulee radiojodille vastustuskykyiseksi tai radiojodi ei enää tehoa, kutsutaan taudin muuttumista radiojodirefraktaariksi kilpirauhassyöväksi (Durante ym. 2006, Schlumberger ym. 2014, Schmidt ym. 2017).

## 2.4 Kilpirauhassyöpätyypit

Suomessa diagnosoitiin vuonna 2016 Suomen Syöpärekisterin (2019) mukaan 508 uutta kilpirauhassyöpää ja siihen kuolee Suomessa vuosittain noin 65 henkilöä (Malila 2013). Kilpirauhasen syöpä on ollut kasvussa viime vuosikymmenten ajan (Kaikki syövästä 2019). Sen ilmaantuvuus on noussut prosentin vuodessa koko 2000-luvun alun ajan (Heiskanen 2013), ilmaantuvuuden kasvun taustalla on erityisesti pienten, 1–2 cm:n kokoisten kasvaimien määrän lisääntyminen, mikä näyttää liittyvän kilpirauhasen ultraäänitutkimuksien yleistymiseen (Salmela 2013). Kilpirauhassyöpä on heterogeeninen tautiryhmä (Pelttari ym. 2007) ja eri syöpätyypit käyttäytyvät eri tavoin (Pelttari 2016). Valtaosa kilpirauhasen kasvaimista (85–95 %) on hyvin erilaistuneita papillaarisia ja follikulaarisia syöpiä ja ne ovat lähtöisin kilpirauhasen follikkeliepiteelisoluista (Pelttari ym. 2007, Arola ym. 2010, Mäenpää & Välimäki 2010, Hakala 2016, Sihvo ym. 2019).

Yleisimmät kilpirauhasen syövät ovat papillaarinen, follikulaarinen ja medullaarinen kilpirauhassyöpä. Ne erotetaan toisistaan mikroskooppisen solukuvan perusteella (Pelttari 2016) ja karsinoomadiagnoosi vaatii histologisen näytteen invaasion osoittamiseksi (Mäenpää ym. 2013). Kilpirauhassyövän vuosittainen ilmaantuvuus on noin 8,2 uutta tapausta 100 000 naista kohti ja 2,3 uutta tapausta 100 000 miestä kohti (Mäenpää ym. 2009, Mäenpää ym. 2013, Pelttari 2016). Kyse on siten merkittävästä syöpätyypistä ja siksi siihen liittyvää potilasohjausta on syytä tarkastella.

### 2.4.1 *Papillaarinen kilpirauhassyöpä*

Papillaarinen karsinooma on yleisin kilpirauhasen pahanlaatuinen kasvain (Pelttari ym. 2007, Arola ym. 2010, Mäenpää ym. 2013, Hakala 2016). Kaulan ultraäänitutkimusten määrän lisääntyminen ja tarkentuminen selittää ainakin osittain papillaarisen kilpirauhassyövän ilmaantuvuuden kasvun ja

alueellisen vaihtelun (Pukkala ym. 2006, Pelttari ym. 2007, Mäenpää ym. 2013, Nyman & Markkola 2018) sekä muiden diagnostisten menetelmien parantuminen ovat vaikuttaneet siihen, että sen esiintyvyys väestössä on tasaisesti lisääntynyt (Mäenpää ym. 2013). Naiset sairastuvat kilpirauhassyöpään 3,5 kertaa useammin kuin miehet, sairastumisikä vaihtelee 25–65 ikävuoden välillä. (Mäenpää ym. 2013). Muissa kilpirauhastyypeissä ei ole havaittu yhtä selvää lisääntymistä (Mäenpää ym. 2009, Mäenpää ym. 2013).

Papillaarisen kilpirauhassyövän esiintyvyys on yleisintä 45–54 -vuotiaiden naisten joukossa. Karsinoma voi levitä kilpirauhasen imusuonia pitkin lähialueiden imusolmukkeisiin. Tämän vuoksi kaulan imusolmukemetastaasit ovat varhainen ja hyvin tavallinen löydös (Mäenpää ym. 2002, Mäenpää ym. 2013.) Taudin toteamishetkellä imusolmukkeissa olevan etäpesäkkeen todennäköisyys on papillaarisessa syövässä 20–80 prosenttia (Heiskanen 2013). Huolimatta imusolmukemetastaaseista, papillaarisen kilpirauhassyövän ennuste on hyvä, lähes kaikki potilaat ovat elossa viiden vuoden ja yli 90 % kymmenen vuoden jälkeen sairauden toteamisesta (Soppi 2013). Varsinkin pienten kasvainten hyvä ennuste on vähentänyt kuolleisuutta (Nyman & Markkola 2018).

Jos papillaarinen kilpirauhassyöpä metastasoi, lähettää se etäpesäkkeitä tyypillisesti keuhkoihin, joskin keuhkometastasointi todetaan vain pienellä osalla sairastuneista. Muissa elimissä, kuten aivoissa, maksassa tai luustossa, etäpesäkkeitä todetaan vain harvoin (Mäenpää ym. 2002). Myös paikallisia uusiutumia ilmaantuu enemmän, jos imusolmukkeista löytyy etäpesäkkeitä. Imusolmuke-etäpesäkkeiden riski on suurentunut, jos kasvain on papillaarinen tai sillä on jo jokin etäpesäke, potilas on alle 15-vuotias tai yli 45-vuotias, kasvain on iso tai se kasvaa kilpirauhaskapselin läpi tai verisuoniin tai seerumin tyreoglobuliini on kohonnut. Vaikka pienen riskin papillaarisen syövän imusolmukkeissa olevat etäpesäkkeet eivät vaikuta ennusteeseen, riskiryhmiin kuuluvien potilaiden elinaikaennuste on merkittävästi heikompi. (Heiskanen 2013.)

Lisäksi kilpirauhasessa voi esiintyä papillaarista mikrokarsinoomaa, joksi kutsutaan alle yhden senttimetrin kokoisia kasvainpesäkkeitä. Se on varsin tavallinen ja yleensä vaaraton löydös esimerkiksi struumaleikkauksen yhteydessä. (Mäenpää ym. 2009, Heikkilä 2013, Mäenpää ym. 2013) Mikrokarsinooman ennuste on yleensä erittäin hyvä, mutta se voi kuitenkin metastasoida kaulan imusolmukkeisiin ja keuhkoihin, ja paikallisia uusiutumia, imusolmukkeissa olevia ja muita etäpesäkkeitä voi esiintyä (Salmela 2013). Usein tällöin primaarikasvain on multifokaalinen. (Mäenpää

ym. 2009, Mäenpää ym. 2013). Mikrokarisnooma voi olla multisentrinen (5–40 prosenttia tapauksista) ja kasvaa kilpirauhasen ympäristöön (1–21 prosentissa tapauksista). Etäpesäkkeitä on toteamishetkellä todella harvoin (0–3 prosentissa). Paikallisia imusolmukkeissa olevia etäpesäkkeitä ja muita etäpesäkkeitä tavataan harvemmin kuin normaalissa yli 10 millimetrin (mm) kokoisessa papillaarisessa karisnoomassa, toteamishetkellä paikallisia imusolmukepesäkkeitä on löydetty 8–43 prosentilta potilaista. (Salmela 2013.)

#### **2.4.2 Follikulaarinen kilpirauhassyöpä**

Toiseksi yleisin kilpirauhasen syövästä on follikulaarinen kilpirauhassyöpä. Follikulaarinen karisnooma on iäkkäämpien ihmisten sairaus, potilaiden keski-ikä on noin 60 vuotta. Se voi levitä verisuonien kautta ja lähettää etäpesäkkeitä herkimmin luustoon mutta myös kaulan imusolmukkeisiin, keuhkoihin tai muualle elimistöön. (Mäenpää ym. 2002, Mäenpää ym. 2013.) Taudin toteamishetkellä imusolmukkeissa olevan etäpesäkkeen todennäköisyys on follikulaarisessa syövässä alle 2 prosenttia (Heiskanen 2013). Follikulaarista adenoomaa ja karisnoomaa ei voi erottaa toisistaan ultraäänikuvauksen tai ohutneulabiopsian perusteella, vaan siihen tarvitaan histologinen näyte (Beule 2013). Follikulaarinen adenooma ja karisnooma erotetaan toteamalla karisnooman invaasio joko verisuoniin tai kapselin ulkopuolelle, niukasti invasoiva follikulaarinen karisnooma on usein kapseloitunut, kun taas solukkoon kiinnikasvaneessa karisnoomassa varsin mittava invaasio ulottuu yleensä kauas primaarikasvaimesta. (Heikkilä 2013, Mäenpää ym. 2013).

Follikulaarisen kilpirauhassyövän viiden vuoden elossaololuku on 80 % (Mäenpää ym. 2002) ja 20 vuoden elossaololuku on noin 75 % (Soppi 2013). Vaikka papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän ennuste onkin yleensä erinomainen (Pelttari ym. 2007, Mäenpää & Välimäki 2010, Pelttari 2012) ja kuolleisuus erilaistuneeseen kilpirauhaskarisnoomaan on pienentynyt (Mäenpää ym. 2009) on osa karisnoomista myös uusiutuvia ja aggressiivisia tautimuotoja (Mäenpää & Välimäki 2010).

#### **2.4.3 Kilpirauhassyövän uusiutumiseen ja ennusteeseen liittyviä seikkoja**

Erilaistuneen kilpirauhassyövän ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ovat potilaan iän lisäksi syövän histologinen alatyyppe, kasvaimen koko, kapselin ulkopuolinen kasvu, etäpesäkkeet joko imusolmukkeissa tai muualla elimistössä sekä leikkauksen radikaalius (Lundgren ym. 2006, Honings ym. 2010). Kilpirauhassyövän uusiutumista 80–90 prosenttia todetaan kaulan alueella (Beule 2013).

Primaarihoidon jälkeen kasvain uusiutuu noin kolmella prosentilla (1,5–7,3 %) potilaista ja uusiutuminen on yleisempää imusolmukkeisiin kuin kasvainpesään (Salmela 2013). Uusiutumista 65–75 prosenttia on imusolmukkeissa ja 25–35 prosenttia kilpirauhaspedissä. Imusolmukkeiden etäpesäkkeet ovat yleensä kaulassa alakolmanneksen ympäristössä kilpirauhaspedissä ja henkitorven ympäristössä, ani harvoin leuan alla tai leukakulmassa. Etäpesäkkeen sisältävä imusolmuke on usein normaalia kookkaampi. Kuitenkin myös alle 1 cm:n kokoinen imusolmuke on kaulan alueella epäilyttävä, jos siinä on ultraäänitutkimuksessa pahanlaatuisuuteen viittaavia piirteitä, eli jos se on pyöristynyt ja niukkakaikuinen, sen reuna on epäsäännöllinen ja epähomogeeninen ja sen sisäinen rakenne viittaa myös pahanlaatuisuuteen (Beule 2013).

Eri aineistoissa keskeisiä ennusteellisia tekijöitä erityisesti uusiutumisen osalta ovat kasvaimen monipesäkkeisyys, imusolmukkeissa olevat etäpesäkkeet, kasvaimen leviäminen kilpirauhasen ulkopuolelle, miessukupuoli ja yli 45 vuoden ikä. Honings ja kumppanit (2010) esittävät, että jopa yli puolet kilpirauhassyöpäkuolemista johtuu henkitorven alueen paikallisesta uusiutumisesta aiheutuvasta asfyksiasta, verenvuodosta tai pneumoniasta. Sihvon ja kollegoiden (2019) mukaan kilpirauhassyöpäpotilaan elinajan odotetta huonontaa sen invaasio henkitorveen ja tämän invaasion syvyys henkitorvessa. Kilpirauhassyövän kasvainkuolleisuus on kuitenkin pientä, vain 0,2 prosenttia (Salmela 2013.)

Papillaarisessa ja follikulaarisessa kilpirauhassyövässä potilaan ennustetta huonontaa potilaan ikä (> 45 vuotta), kasvaimen suuri koko (> 4 cm) ja syövän kasvu kilpirauhasen kapselin läpi (Mäenpää ym. 2009). Lisäksi papillaarisessa karsinoomassa ennustetta heikentäviä tekijöitä ovat kasvaimen huono histologinen erilaistumisaste, etäpesäkkeet ja miessukupuoli (Mäenpää ym. 2002). Pelttarin (2012) väitöskirjatutkimuksen mukaan hyväennusteisille papillaariselle ja follikulaariselle kilpirauhassyöväälle on tyypillistä riski taudin uusiutumiseen jopa vuosikymmeniä primaarihoidon jälkeen ja siinä tutkittujen 495 potilaan terveyteen liittyvä elämänlaatu oli kuitenkin yhtä hyvä kuin saman ikäisillä suomalaisilla, kun heitä tutkittiin vähintään viiden vuoden kuluttua hoidosta ja heidän elinaikaodotteensa on sama kuin muun väestön.

Harvinaisin kilpirauhasen kasvaimista on medullaarinen kilpirauhassyöpä. Se saa alkunsa niistä kilpirauhasen soluista, jotka tuottavat kalsitoniinihormonia. Medullaarinen syöpä voi levitä imuteitse kaulan alueelle mutta se voi lähettää myös etäpesäkkeinä kauemmaksi. (Pelttari 2016.) Kilpirauhasessa

esiintyy lisäksi huonosti erilaistuneita karsinoomia ja anaplastisia eli erilaistumattomia karsinoomia sekä lymfoomia (Mäenpää ym. 2013). Tämä pro gradu -tutkielma käsittelee ainoastaan papillaarista ja follikulaarista kilpirauhassyöpää.

## 2.5 Radiojodihoito

Kemiallista yhdistettä, johon on liitetty radionuklidi ja joka on sellaisessa muodossa, että sitä voidaan antaa ihmiselle, kutsutaan radiolääkkeeksi (Korpela 2019). Kaikkien radionuklidihoitojen tarkoituksena on aiheuttaa syöpäsoluille säteilyvaurio. Syöpäsoluihin absorboitunut annos johtaa syöpäsolut ohjelmoituneeseen solukuolemaan eli apoptoosiin, ja solut joko ohjautuvat kuolemaan tai niiden jakautuminen vaurioituu. (Mäenpää & Tenhunen 2012.) Hitaampi vaikutus ilmenee solun jakautumisen häiriintymisenä. Papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän radiojodihoidossa riittää usein pieni, noin 1,1 GBq:n aktiivisuus (Mäenpää 2014.)

Radioaktiivisen isotoopin eli radionuklidin lisäksi tarvitaan yhdiste, joka vie säteilijän kohteeseensa (Mäenpää & Tenhunen 2012, Mäenpää 2014). Kantajana tulee olla yhdiste, jota syöpäsolu tarvitsee, tai kantajan pitää ainakin läheisesti muistuttaa sellaista (Mäenpää & Tenhunen 2012). Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että biologisesti kohdennetussa syövän isotooppihoidossa tarvitaan molekyyli, joka sitoutuu suhteellisen spesifisesti kasvainkudokseen, ja säteilyominaisuuksiltaan sopiva radionuklidi, joka voidaan liittää tähän molekyyliin. (Korpela 2019).

Tutkimuksessa (tai hoidossa) käytettävä radioaktiivinen lääkeaine ruiskutetaan verenkiertoon, annetaan suun kautta tai potilas hengittää sitä aerosolina (STUK 2015). Radioaktiivisia lääkeaineita käyttämällä mahdollistetaan säteilyn kohdentaminen tarkasti haluttuun elimeen tai kudokseen, ja on tärkeää, että käytettävä radionuklidi tai sillä leimattu yhdiste hakeutuu mahdollisimman selektiivisesti tutkittavaan elimeen tai kudokseen. Tavallisimmin käytettyjä yhdisteitä ovat ionit ja pienet molekyylit, esimerkiksi sellaiset radionuklidit, joiden lähettämän beetasäteilyn kantama kudoksessa on muutamia millimetrejä. Tällainen on muun muassa kilpirauhasen liikatoiminnan ja kilpirauhassyövän hoitoon käytettävä  $^{131}\text{I}$ -NaI. (Korpela 2019.)

Kilpirauhanen tarvitsee jodia tyroksiinisynteesiin (Mäenpää & Tenhunen 2012) ja koska jodilla on fysiologinen tehtävä tyroksiinihormonin (T4) ja trijodityroniinin (T3) osana (Mäenpää 2014), perustuu



radiojodi-isotooppihoidossa säteilyvaikutuksen kohdentuminen jodin spesifiseen aineenvaihduntaprosessiin (Mäenpää & Tenhunen 2003). Aineenvaihdunnan kautta radioaktiivinen aine hakeutuu tutkittavaan elimeen (STUK 2018) ja jodi-131 kertyy normaalin kilpirauhaskudoksen lisäksi hyvin erilaistuneisiin kilpirauhassyöpäsoluihin. Radiojodihoidossa nämä ovat yhdessä ja samassa atomissa, kun potilas nielee radiojodia sisältävän kapselin, elimistössä se kulkeutuu kilpirauhaseen samalla tavalla kuin ruoankin sisältämän jodi (Mäenpää 2014). Tästä syystä radiojodihoitoa käytetty papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän hoitona yli 60 vuoden ajan (Mäenpää 2014.) Kilpirauhassyövän radiojodihoito on tavallisin syövän radionuklidihoito ja Suomessa ensimmäinen radiojodihoito annettiin vuonna 1954 (Mäenpää & Tenhunen 2012).

Radiojodin hoitovaikutus perustuu lyhyen kantaman beetasäteilyyn (Mäenpää ym. 2002, Pelttari ym. 2007, Mäenpää ym. 2013) ja se vaikuttaa ulkoisen sädehoidon tavoin (Mäenpää & Tenhunen 2012). Suurin osa kilpirauhaseen absorboituneesta annoksesta on beetasäteilyä (90–95 %), jonka kantama on noin kaksi mm (Koskinen & Savolainen 2003, Mäenpää ym. 2013) ja loput siitä (noin 5–10 %) on gammasäteilyä (Mattsson ym. 2006). Radionuklidihoitojen hitaampi vaikutus näkyy solun jakautumisen häiriintymisenä (Mäenpää & Tenhunen 2012) ja hitaasti jakautuvissa kasvaimissa hoidon teho saattaa näkyä vasta kuukausien, jopa vasta vuoden kuluttua (Whithers 1992, Kwekkeboom 2008). Sen sijaan hoidon jälkeinen kuvantaminen perustuu läpitunkevaan gammasäteilyyn, ja jotkut isotooppihoidot, kuten kilpirauhassyövän isotooppihoito, edellyttävät sen gammasäteilyn vuoksi säteilyeristystä (Mäenpää & Tenhunen 2012).

Suomessa on käytäntönä ollut antaa papillaarisen ja follikulaarisen syövän yhteydessä kirurgisen hoidon jälkeen radiojodihoito aina silloin, kun syöpä on yli yhden senttimetrin kokoinen ja kasvaa kilpirauhasen ulkopuolelle Mäenpää (2014). Papillaarisessa ja follikulaarisessa kilpirauhassyövässä tuhoataan kilpirauhassyöpäleikkauksen jälkeen jäljelle jäänyt kilpirauhaskudos radiojodihoidolla (radioaktiivinen <sup>131</sup>I-isotooppi) (Mäenpää ym. 2009, Mäenpää ym. 2013, Soppi 2013, Mäenpää 2014, Hakala 2016). Radiojodi kertyy terveeseen kilpirauhaskudokseen, erilaistuneeseen kilpirauhassyöpäkudokseen sekä sen paikallis- ja etäpesäkkeisiin (Mäenpää 2014). Radiojodikertymiä nähdään kilpirauhasen lisäksi maksassa, suolistossa, virtsarakossa ja sylkirauhasissa (HUS Kuvantaminen ohjekirja 2019), vain 0,2 % lääkkeestä kertyy lisämunuaiseen (Bergström & Nägren 2003). Koska ensimmäisen radiojodihoidon teho terveen ja leikkauksen jälkeen jäljelle jääneen kilpirauhaskudoksen hävittämisessä on niin suuri, kutsutaan sitä myös radiojodiablaatioksi (Mäenpää 2014).

Radiojodihoidolla on kolme tarkoitusta: Se tuhoaa mahdollisen jäljelle jääneen 1) makroskooppisen kasvaimen 2) lisäksi myös mikrometastaasit 3) sekä jäljellä olevan normaalikudoksen. (Mäenpää ym. 2007, Schalin-Jäntti 2013b, Mäenpää 2014, Hakala 2016, Sihvo ym. 2019). Sen kohteena ovat papillaarisen tai follikulaarisen pesäkkeet kilpirauhaspedissä, läheisissä imusolmukkeissa tai muualla elimistössä, yleisimmin luustossa ja keuhkoissa (Mäenpää 2014).

Luustometastaaseihin saadaan radiojodihoidolla hoitovasteita vain 10 % potilaista (Dadu & Cabanillas 2012) ja niitä voidaan lisäksi hoitaa kirurgisesti ja luustometastaasien paikallisella sädehoidolla (Mäenpää & Välimäki 2010, Dadu & Cabanillas 2012 Suomen kirurgiyhdistyksen (SKY) lausunto 2017). Luustossa oleviin etäpesäkkeisiin tehoaa radiojodin ja ulkoisen sädehoidon yhdistelmä (Mäenpää & Välimäki 2010, Dadu & Cabanillas 2012), ja varsinkin follikulaarinen karsinooma on sädeherkkä (Mäenpää 2013). Sädehoitoa käytetään luustometastaasien paikallishoitona kahdesta syystä: 1) palliativiseen etäpesäkkeiden kivunhoitoon ja luustometastaasien paikalliseen rajoittamiseen silloin, kun radiojodihoito ei enää tehoa tai tauti etenee nopeasti ja taudin kontrollointi on välttämätöntä, esimerkiksi silloin kun luustometastaasi on selkärangassa. (Dadu & Cabanillas 2012.)

Suomen kirurgiyhdistyksen (Sky) lausunnon (2017) mukaan luustometastaasien kuratiivinen paikallishoito edellyttää radiojodin lisäksi aina ulkoista sädehoitoa, ja sitä tulisi harkita silloin, kun kantavissa luissa on oireita aiheuttavia etäpesäkkeitä. Joskus luustometastaaseja saattaa esiintyä yksittäisinä jopa useita vuosia, ja tällöin kuratiivistavoitteinen sädehoidon fraktiointi on hyödyllistä. Palliativisessa sädehoidossa sädehoitoannos ja sen fraktiointi riippuu potilaan kokonaistilanteesta ja etäpesäkkeen aiheuttamista oireista. (Sky:n lausunto 2017.)

Radiojodihoitoannos määräytyy aina potilaskohtaisesti. Potilaalle annettavan aktiivisuuden yksikkö on becquerel (Bq), mikä kertoo radioaktiivisten hajoamisten määrän sekunnissa (Mäenpää & Tenhunen 2012). Ablatioon riittää kolmen satunnaistetun tutkimuksen mukaan 1,11 GBq:n aktiivisuus radiojodia (Mäenpää ym. 2008, Mallick ym. 2012, Schlumberger ym. 2012). Käytettäessä pienempää radiojodin aktiivisuutta potilaan saama sädealtistus pienenee ja tämä vähentää potilaan sairaalaoaikaa. (Mäenpää ym. 2008, Mäenpää 2014).

Mikäli kaikkea syöpää ei ole leikkauksessa saatu poistetuksi, syöpä kasvaa ympäristöön tai imusolmukkeista tai kauempaa on löytynyt pesäkkeitä, käytetään suurempaa aktiivisuutta (Nakada ym.

2005), käytännössä suurta annosta (3,7 GBq) käytetään silloin, kun kasvaimen halkaisija on suurempi neljä senttimetriä ja se kasvaa kilpirauhasen ympärillä tai potilaalla on imusolmuke-etäpesäkkeitä (Mäenpää 2015). Kasvaimen yli 4–5 senttimetrin koko nostaa syövän paikallisen uusiutumisen, kapselin ulkopuolisen kasvun ja kuolleisuuden riskiä (Andersen ym. 1995, Lei ym. 2015). Koska hoidossa tarvittava annos määräytyy syöpäsolun tyypin ja sen yhteydessä mahdollisesti käytettävien lääkeaineiden mukaisesti tulee hoitoannos suunnitella siten, että se on riittävä toivotun vaikutuksen aikaansaamiseksi kohdekudoksessa tai -elimessä, ja että siitä aiheutuva säteily on mahdollisimman pieni kohteen ulkopuolisiin kudoksiin (Sipilä 2019).

Radiojodi on radioaktiivinen lääkeaine ja radiojodihoitoja toteuttavissa yksiköissä on kiinnitettävä erityistä huomiota säteilyturvallisuuteen (Pitkänen ym. 2002, Säteilyturvallisuus isotooppilääketieteessä 2013). Potilaasta ulospäin säteilevän annoksen määrittämisessä tarvitaan hyvin tarkat tiedot radionuklidin jakautumisesta kehossa ja sen fysikaalisista ominaisuuksista. Sitä laskettaessa tulee ottaa huomioon radioaktiivisen aineen hajoaminen ajan funktiona, elimistön reagointi aineeseen, aineen poistuminen kehosta sekä aineen kertyminen tiettyihin kudoksiin. Määrittäystä vaikeuttaa se, ettei kaikkia syövän mekanismeja tunneta. (Korpela 2004, Öster 2006)

Suurten radioaktiivisuusannosten vuoksi potilas täytyy eristää säteilysuojelullisena toimenpiteenä muutamaksi päiväksi sairaalassa yhden hengen eristyshuoneeseen (Mäenpää ym. 2009, Mäenpää ym. 2013, Mäenpää 2014, Hakala 2016). Eristysaika on yleensä 3–5 vuorokautta 3,7 GBq:n annoksen jälkeen ja pienemmän annoksen (1,11 GBq) vaatima eristysaika on 1–2 vuorokautta. (Mäenpää ym. 2002, Mäenpää & Tenhunen 2003, Mäenpää ym. 2013, Säteilyturvallisuus isotooppilääketieteessä 2013).

Silloin, kun radiojodiannos ylittää 0,37 GBq, aiheuttaa potilaasta lähtevä gammasäteily säteilyriskin lähiympäristölleen. Potilas on radioaktiivinen, joten altistumisajan säteilylle on oltava mahdollisimman pieni, etäisyys säteilylähteestä on oltava mahdollisimman suuri ja säteilylähteen ja altistuvan henkilön välillä on oltava tarpeeksi suojamateriaalia. (Pitkänen ym. 2002, Säteilyturvallisuus isotooppilääketieteessä 2013). Radiojodihoitoannosten jälkeen potilaan on oltava eristyksessä niin kauan, kunnes gammasäteilyä on hävinnyt hänen kehostaan tarpeeksi, että ulkopuoliselle ympäristölle ei aiheudu vaaraa säteilystä. Radionuklidihoidon (kuten radiojodihoidon) tekee monimutkaiseksi se, että nuklidi noudattaa säteilyfysiikan ja -biologian lakeja, kantaja farmakologian ja biologian lakeja ja näiden yhdistäjä farmakodynamiikan lakeja (Mäenpää & Tenhunen 2012).

Radionuklidihoitojen tavoite voi olla joko syövän paraneminen (kuten kilpirauhassyövässä), taudin kulun hidastaminen tai oireiden lievittäminen. Radionuklidinhoidon (kuten radiojodihoidon) teho riippuu radionuklidin sitoutumisesta syöpäsoluun kantajansa avulla (trapping) ja sitoutumisen kestosta (retention) ja jotta hoito olisi tehokasta, on lääkkeen kulkeuduttava mahdollisimman moneen syöpäsoluun. (Mäenpää & Tenhunen 2012).

Sairaus saattaa muuttaa radiolääkkeen jakautumista kehossa, ja tämän vuoksi radionuklidin jakautumista kehossa ei tunneta vielä kovin hyvin (Korpela 2019). Radioaktiivisen aineen määrä elimistössä pienenee radioaktiivisen aineen hajotessa ja se poistuu ihmisen elimistöstä yleensä nopeammin kuin kyseisen radionuklidin puoliintumisaajan perusteella voisi päätellä, koska sitä poistuu elimistöstä myös biologisten toimintojen vaikutuksesta (STUK 2019). Radionuklidihoidossa radiolääkemäärä on hyvin pieni, eikä siitä tuleva säteilyannos ole yksilötasolla riski potilaalle (Bergström & Nägren 2003, Liewendahl & Välimäki 2003, Mäenpää & Tenhunen 2003).

Radionuklidihoidot edellyttävät erityisosaamista, moniammatillista yhteistyötä ja kokemusta. Eritoten hoitoja toistettaessa kokemuksesta on hyötyä. (Mäenpää & Tenhunen 2012.) Radiojodihoidon tehoon ja turvallisuuteen voidaan vaikuttaa monin tavoin, vaikka sen tekninen toteutus on helppoa. Radionuklidihoitojen toteuttaminen kannattaa toteuttaa yksiköissä, joissa on säännöllistä, mieluiten viikoittaista kokemusta radionuklidihoidoista, sillä niiden organisointi ja toteuttaminen edellyttää tietynlaista hoitoympäristöä ja hoitohenkilökunnan erityisosaamista. (Mäenpää 2014.) Radionuklidihoitojen oikea-aikainen organisointi on erittäin olennaista ja muun muassa potilasvalinta vaatii hoidettavan syövän luonteen ymmärrystä kokemuksesta. Niitä ei anneta heikkokuntoisille potilaille viimeisen vaiheen hoitoon. (Mäenpää & Tenhunen 2012.)

Radiojodihoidolla on tarkoitus ehkäistä syövän uusiutumista, syövän aiheuttamia kuolemia ja hidastaa metastasointia taudin etenemistä. Sen tehoa on pidetty kiistattomana suurten, ympäristöönsä kasvavien kasvainten sekä (paikallisiin tai etäämmällekkin) imusolmukkeisiin metastasoineessa taudissa (Sacks ym. 2010), ja jopa keuhkoihin etäpesäkkeitä lähettäneen taudin hoito voi olla parantava. Varsinkin nuorilla, hyvin erilaistunutta papillaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla nähdään usein kasvaimen varsin mittavaa kutistumista, erittäin pitkäkestoisia vasteita ja erinomaisia elossaololukuja. (Mäenpää 2014.)

Iäkkäiden potilaiden hoitovaste radiojodille ei korreloi nuorempien potilaiden hoitovasteeseen, heidän tautitaakkansa on usein isompi ja heillä kasvain on vähemmän erilaistunut eikä radiojodihoito näyttäisi olevan lainkaan niin tehokas kuin nuoremmilla; iäkkäämpien potilaiden kasvaimet lataavat radiojodia heikommin ja toistetut radiojodihoidot ovat puolestaan korreloivat heikentyneeseen hoitotulokseen ja huonoon ennusteeseen. (Durante ym. 2006.) Mäenpään (2014) mukaan alan asiantuntijoilla on konsensus, että yksittäisten pienten, alle yhden senttimetrin kokoisten kilpirauhasen sisäisten karsinoomien hoidossa radiojodista ei ole hyötyä, edes retrospektiivisissä tutkimuksissa ei ole pystytty osoittamaan sen hyötyä (Pazini ym. 2006, Vaisman ym. 2011, Schwartz ym. 2012). Mikäli potilaalta löytyy vain yksi alle yhden senttimetrin kokoinen kasvain, ei radiojodihoitoa anneta (Mäenpää & Välimäki 2010, Mäenpää 2015). Kolmen retrospektiivisen tutkimuksen (Hay ym. 2002, Sacks ym. 2010, Vaisman ym. 2011) mukaan suurin osa näistä potilaista ei hyödy radiojodihoidosta (Ilvesmäki 2012, Mäenpää 2014).

Ilvesmäki (2012) ja Mäenpää (2014) viittaavat Hayn ja kumppaneiden (2002), Sacksin ja kollegoineen (2010) ja Vaismanin kumppaneineen (2011) takautuvista aineistoista tekemiin tutkimuksiin, joissa hoitotulokset olivat erinomaisia sellaisilla potilailla, joiden kasvain ei ole ollut ympäristöönsä kasvanut tai lähettänyt etäpesäkkeitä. Esimerkiksi Vaismanin ja kumppaneiden (2011) tutkimuksessa seurattiin pelkän kilpirauhasen kirurgisen poiston jälkeen potilaita, joilla oli paikallinen tauti eivätkä täten kuuluneet suuren riskin ryhmään. Potilaat eivät saaneet radiojodia ollenkaan riippumatta kasvaimen koosta, eikä potilailla ollut todettu imusolmukemetastasointia. Viiden vuoden seurannassa vain viidellä 217 potilaasta (2,3 %) ilmeni uusiutumisia. (Vaisman ym. 2011.) Kilpirauhassyövän on osoitettu uusiutuvan hitaasti (Biko ym. 2011, Durante ym. 2012, Peltari 2012) ja saattaa olla, että sen hoitoarviolle viisi vuotta liian lyhyt aika (Mäenpää 2014).

Schwartzin ja kollegoiden (2012) retrospektiivisessä tutkimuksessa seurattiin 1298:aa potilasta, joista 911 sai radiojodihoidon leikkauksen jälkeen ja 387 ei saanut. Potilaiden kasvainten koko vaihteli yhdestä neljään senttimetriä tai ne olivat monipesäkkeisiä, eikä potilailla ollut imusolmuke- tai etäpesäkkeitä. Yli kymmenen vuoden seuranta-ajan jälkeen tutkimustulokseksi saatiin, että vain 1,5 %:lla potilaista syöpä uusiutui, ja erityisen merkittävää oli se, että tulos oli yhtä hyvä molemmissa tutkimusryhmissä, hoidetuilla ja hoitamattomilla. (Schwartz ym. 2012). Ilvesmäen (2012) mukaan suurin osa erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavista kuuluu juuri tähän ryhmään, ja siksi tulos on erityisen merkittävä.

Suomessa matalan riskiryhmän erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien 495 potilaan aineistossa uusiutuman itsenäisiä ennustavia tekijöitä olivat kasvaimen makroskooppinen leviäminen ympäristöön primaarileikkauksen aikaan ja ensimmäisen radiojodihoidon jälkeinen mitattavissa oleva stimuloitu tyreoglobuliinipitoisuus (Pelttari ym. 2010). Sciuton ja kumppaneiden (2009) mukaan yli 1500 potilaan tutkimuksessa radiojodihoidon tulos oli sekä taudin uusiutumisen että kuoleman vahvin ennustekijä.

Verburgin ja kumppaneiden tutkimuksen (2010) mukaan yli 500 potilaan aineistossa ei lähtötilanteen riskiluokituksella ollut merkitystä, mutta hoidon lopputulos arvioituna radiojodigammakuvauksella ja seerumin tyreoglobuliiniarvolla oli merkitsevä tekijä seurantalöydösten kannalta. Kilpirauhaskarsinooman hoidon jälkeisessä seurannassa tarkkaillaan veren seerumin tyreoglobuliinipitoisuutta. Tyreoglobuliini on kilpirauhasen proteiini, jonka pitoisuus seerumissa suurenee kilpirauhassyövässä. (Pelttari ym. 2007, Mäenpää & Välimäki 2010, Stenman ym. 2013.)

Satunnaistettuja tutkimuksia radiojodin hyödyistä 1–4 cm:n suuruisten paikallisten kilpirauhassyöpien hoidossa ei ole tehty, vaikka niille olisi ilmeinen tarve, Englannissa ja Ranskassa tällaiset tutkimukset ovat alkaneet vuonna 2012 ja 2013 (molemmat tutkimukset ovat vielä rekrytointivaiheessa tätä pro gradu -tutkielmaa kirjoitettaessa). Jos Suomessa halutaan vähentää radiojodihoitoja, se onnistuu parhaiten hallitun hoitotutkimuksen puitteissa. (Mäenpää 2014.)

### **2.5.1 Tyroksiinihoito**

Tyroksiinilääkitys aloitetaan ja potilaan ohjaus siihen tapahtuu leikkaavan kirurgin toimesta jo ennen kuin potilas tulee radiojodihoitoon (Wirlander 2019). Radiojodihoito toteutetaan noin neljän viikon päästä leikkauksesta (Mäenpää ym. 2009, Mäenpää 2014). Vaikuttaakseen elimistössä tyroksiinin on muututtava ensin trijodityroniiniksi (T3). Tätä muuntumista säätelevät dejodinaasientsyymit. (Suomen kilpirauhaspotilaat 2019.) Tyroksiinihoito tulee aloittaa heti ensimmäisenä päivänä kilpirauhassyöpäleikkauksen jälkeen, jotta potilas ei vajoa hypotyreoosein (Schalin-Jäntti 2013a). Yleisimmin korvaushoitona käytetään tyroksiinia (Thyroxin®) joka on synteettinen T4-hormoni (Schalin-Jäntti 2013a, Wirlander 2019). Tyroksiinin annostelu on yksilöllistä, koska hormonin imeytyminen suolesta vaihtelee yksilöittäin (Thyroxin® -valmisteyhteenveto 2014). Tästä syystä kilpirauhassyöpäpotilaan tyroksiinihoito ja seuranta räätälöidään yksilöllisesti, yleensä tyroksiinin aloitusannos on suoraan 0,1 mg, minkä seurauksena eutyroosi jatkuu katkeamatta (Schalin-Jäntti 2013a).

Tyroksiiniannoksen sopivuus tarkistetaan mittaamalla potilaan TSH -arvo 4–6 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Ylläpitoannos riippuu potilaan painosta, ja keskimääräinen ylläpitoannos on 100–200 mikrogrammaa ( $\mu\text{g}$ ). Potilaalle pyritään löytämään yksilöllinen, juuri hänelle sopiva annos ja nykyisin tavoitteena on, että potilas saisi yhtä paljon tyroksiinia joka päivä. Usein suosituksissa on mainittu, että sopiva annoslisäys on 25  $\mu\text{g}$ , mutta annosta voi suurentaa myös varovaisemmin. (Schalin-Jäntti 2013a).

Kilpirauhassyöpäpotilaan täytyy ottaa tyroksiinikorvaushoitoa koko loppuelämänsä ajan (Soppi 2013, Kaikki syövästä-sivusto 2019, Suomen kilpirauhaspotilaat 2019). On tärkeää, että potilaalle annetaan riittävästi tietoa lääkkeistä, ja että hän ymmärtää lääkahoitoa koskevien annettujen ohjeiden merkityksen ja lääkehoidon edut. Potilaan täytyy olla tietoinen siitä, miten lääke vaikuttaa niin pitkällä kuin lyhyelläkin aikavälillä ja hänelle tulee kertoa myös lääkehoidon negatiivisista haittavaikutuksista. Tietoa annetaan potilaalle sopivissa kokonaisuuksissa, sekä varmistetaan, että potilas on ymmärtänyt saamansa ohjeet. (Birks & Kaufman 2009.) Potilaan on ymmärrettävä hoidon merkitys sairauden kannalta ja asioiden ymmärtäminen auttaa myös soveltamaan tietoa muuttuviin tilanteisiin. Kyky tiedon soveltamisesta käytäntöön tulee varmistaa. (Kyngäs & Hentinen 2009.)

Potilas ei esimerkiksi hyödy pelkästä tiedosta tyroksiinin fysiologisesta loppuelämän tarpeesta, ellei potilas osaa ottaa lääkettä sen annosteluohjeiden mukaisesti. Tabletit nautitaan yleensä kerta-annoksena tyhjään vatsaan ennen aamiaista, mieluiten veden kanssa. ja esimerkiksi rautavalmisteet vähentävät ja soijaa sisältävät valmisteet voivat vähentää tyroksiinin imeytymistä suolistosta. Rautavalmisteen ja tyroksiinin annon välisen ajan tulisi olla useita tunteja ja tyroksiiniannoksen säätäminen voi olla tarpeen, kun soijavalmisteen käyttö aloitetaan tai lopetetaan. (Thyroxin® -valmisteyhteenveto 2014.) Thyroxin® on erityiskorvattava lääke, joten hoitavan lääkärin tulee tehdä kilpirauhassyöpäpotilaalle B-lausunto, jotta potilas voi anoa lääkkeelle Kansaneläkelaitokselta (KELA) erityiskorvausoikeutta. Potilas saa lääkkeen apteekista erityiskorvattuna, kun hänellä on KELA:n myöntämä oikeus erityiskorvaukseen, koska apteekki saa tiedot korvausoikeuksista KELA:n suorakorvaustietojen kyselypalvelusta. (KELA 2017).

Tyroksiinihoidolla on kaksi tarkoitusta, ensinnäkin se korvaa elimistöstä kilpirauhasen poiston aiheuttaman tyroksiinivajauksen (korvaushoito) ja toiseksi se sillä pyritään estämään aivolisäkkeen tuottaman tyreotropiinin (TSH) erittyminen, koska TSH stimuloi kilpirauhasen tuottamaan tyroksiinia ja täten myös mahdollisesti jäljelle jääneen kilpirauhassyövän kasvua. (Mäenpää & Välimäki 2010, Soppi

2013). Myös papillaarinen ja follikulaarinen karsinooma käyttävät jodia, mikäli TSH:ta erittyy. Metastasoineissa taudissa tai muuten suuren riskin potilailla pyritään sammuttamaan TSH:n erityis kokonaan tyrokseenilla, koska aivolisäkkeen TSH stimuloi syövän kasvua (Mäenpää ym. 2009).

### **2.5.2 TSH-stimulaatio**

Radiojodihoito edellyttääkin voimakasta TSH-stimulaatiota ( $\text{TSH} > 30 \text{ mU/l}$ ) (Mäenpää 2014), koska tällöin elimistö yrittää valmistaa tyrokseenia ja jodi kerääntyy tämän vuoksi kilpirauhasperäisiin soluihin (Mäenpää & Tenhunen 2012). TSH-stimulaatio voidaan aikaansaada neljän viikon tyrokseenitauon (Mäenpää & Tenhunen 2012, Mäenpää 2014) lisäksi rhTSH:n (Thyrogen®, tyreotropiini alfa) avulla (Mäenpää ym. 2009). rhTSH-pistoksissa potilaalle injisoidaan rekombinanttia ihmisen TSH:ta (rhTSH) kahtena radiojodihoitoa edeltävänä päivänä. rhTSH:ta käytettäessä tyrokseenikorvaushoitoa ei tarvitse tauottaa, ja potilas välttyy hypotyreoosioireilta. Lisäksi rhTSH:n aikana radiojodi poistuu potilaan elimistöstä nopeammin, koska hänen aineenvaihduntansa ei ole hidastunut, kuten se on hypotyreoosissa. (Mäenpää 2014.) Radiojodilla saaduilla hoitotuloksilla ei ole havaittu eroa sen mukaan, käytettiinkö TSH-stimulaatiossa tyrokseenitaukoa vai rhTSH:ta (Mallick ym. 2012, Schlumberger ym. 2012), mutta rhTSH-stimulaatio on potilaalle huomattavasti miellyttävämpi vaihtoehto, vaikka se onkin hinnaltaan kallis (Wirlander 2018).

Kilpirauhassyövän primaarihoidon jälkeen aloitetussa tyrokseenihoidossa käytetään suurempia tyrokseeniannoksia kuin tavallisen hypotyreoosin hoidossa (Thyroxin® -valmisteyhteenveto 2014). Mikäli on tiedossa tai epäillään, että syöpää on vielä jäljellä, annetaan potilaille syövän hoidossa yleensä suurempaa tyrokseeniannosta pienentämään seerumin TSH-pitoisuus viitealueen alapuolelle, (ainakin pienemmäksi kuin  $0,1 \text{ mU/l}$ ) kuin pelkässä kilpirauhasen vajaatoiminnassa on tarpeen (Mäenpää & Välimäki 2010, Soppi 2013). Tyrokseenihoidon tavoitteena on pyrkiä mittaamattomissa oleviin TSH:n pitoisuuksiin, sillä TSH:n uskotaan olevan kasvaimen kasvua edistävä tekijä. Käytetty tyrokseeniannos on  $150\text{--}200 \text{ }\mu\text{g}$  päivässä. Annos on oikea silloin, kun TSH:n pitoisuus on mittaamattomissa, T3:n pitoisuus on viitealueella eikä potilaalla ole hypertyreoosin oireita. (Thyroxin® -valmisteyhteenveto 2014.)



### **2.5.3 Muut ennen radiojodihoidon toteutusta huomioitavat seikat**

Raskaus on selkeä radiojodihoidon vasta-aihe (Stagnaro-Green ym. 2011). Mäenpään (2014) mukaan hedelmällisessä iässä oleville naisille on syytä tehdä raskaustesti jo ennen tyroksiinitaukoa tai rhTSH-injektioita. Mikäli kilpirauhassyöpäpotilas on ollut tyroksiinitauolla ennen radiojodihoitoa, tulee raskaustesti toistaa neljän taukoviikon jälkeen. (Mäenpää 2014.) Koska radiojodia kertyy äidinmaitoon, on imetys lopetettava ennen radiojodihoitoa prolaktiinin erityksen estäjällä, kuten esimerkiksi kabergoliinilla (Stagnaro-Green ym. 2011). Mäenpään (2014) mukaan tämän jälkeen tulee odottaa muutama viikko tai jos mahdollista, vielä pidempäänkin, jotta potilaan herkkä rintakudos ei altistu säteilylle.

Tyroksiinitauotukseen liittyvä varovaisuutta ja huomiota vaativa asia on se, että hyperkolesterolemian hoitoon oleva statiinilääkitys saattaa laukaista hypotyreosipotilaan henkeä uhkaavan rabdomyolyysin. Mikäli potilaalle ilmaantuu tyroksiinitauon aikana lihaskipuja, tulee statiinihoito keskeyttää välittömästi sekä tarkistaa kreatiniinikinaasin ja kreatiniinin pitoisuudet. Koska seerumin kolesterolipitoisuus suurenee tyroksiinitauon aikana selvästi, ei statiinilääkitystä keskeytetä hypotyreosin ajaksi. (Mäenpää 2014.)

Lisäksi on tärkeä huomioda, että radiojodihoidon onnistuminen vaatii kilpirauhassyöpäpotilaalta vähäjodipitoisen ruokavalion noudattamista ennen sen toteutusta, koska radiojodi kilpailee ruoasta saatavan jodin kanssa (Mäenpää 2014), ja muutoin radiojodin otto kilpirauhasperäiseen kudokseen on heikentynyttä (Mäenpää & Tenhunen 2012). Vähäjodista ruokavaliota noudatetaan kahden viikon ajan hoidon tehostamiseksi (Mäenpää ym. 2009, Mäenpää ym. 2013, Wirlander 2018) ja sitä jatketaan vielä neljä vuorokautta hoidon päättymistä (Wirlander 2019). Noin 30 % imeytyneestä jodista kertyy kilpirauhaseen, jos kilpirauhasta ei ole kyllästetty ylimääräisellä jodilla. (Suomela ym. 2019).

Aiemmin radiojodihoitoon tulevan potilaan oli syytä varmuuden vuoksi välttää varjoaineepitoisia röntgentutkimuksia, koska liian useat radiojodin tutkimusannoskuvaukset heikentävät radiojodin hoitotulosta (Liewendahl & Välimäki 2003, Mäenpää ym. 2013, Mäenpää 2014). Ennen ablaatiota tehtävät gammakuvaukset ovatkin jääneet merkityksettöminä pois (Mäenpää 2014). Nykyisten varjoaineiden sisältämä jodi poistuu elimistöstä jo 4–8 viikon kuluessa (Haugen ym. 2016), mutta jos tiedetään varmasti, että radiojodihoito toteutetaan, tehdään tutkimuskuvaukset tällöin ilman varjoainetta

(Wirlander 2019). Joissakin yskänlääkkeissä ja vitamiinivalmisteissa on runsaasti jodia (Mäenpää 2014), muita mahdollisia jodipitoisia vältettäviä aineita ovat jotkut ihovoiteet, silmätipat, suolistoantiseptit sekä perä- ja emätinpuikot. (Liewendahl & Välimäki 2003, Mäenpää ym. 2013).

Potilaan motivoiminen vähäjodisen dieetin noudattamiseksi toteutetaan potilasohjauksen avulla. Potilaalle kerrotaan joditetun suolan, meren antimien, maito- ja meijerituotteiden sekä munien sisältävän runsaasti jodia, ja että hänen tulee välttää näiden ruoka-aineiden syömistä kahden radiojodihoitoa edeltävän viikon aikana. (Mäenpää 2014, Wirlander 2018). Käytännön potilastyössä on havaittu, että nykyisin vähäjodisen ruokavalion noudattamista hankaloittaa Valtion ravitsemusneuvottelukunnan (Vrn) alkuvuodesta 2015 antama kansallinen suositus jodin saannin lisäämiseksi (Wirlander 2018). Se päättyi suositamaan suolan jodioinnin aloittamista heti leipomotuotteista ja samalla siirtymään jodioidun suolan käyttöön kotitalouksissa ja joukkoruokailussa (Vrn 2015). Vrn:n (2015) suosituksessa todetaan, että riittävän jodin saannin turvaamiseksi tarvitaan siirtyminen kaikki elintarvikkeet kattavaan jodioidun suolan käyttöön seuraavien vuosien aikana. Näillä toimenpiteillä Vrn:n (2015) mukaan voidaan palauttaa väestön jodin saanti aikaisemmalle hyvälle tasolle, vaikka suolan saanti väestössä suositusten mukaisesti vähenisikin.

Potilasohjauksen yhteydessä varmistetaan potilaan yksilöllinen tilanne tulevien varjoainepitoisten kuvantamistutkimusten, resepti- ja käsikauppalääkkeiden, vitamiinivalmisteiden ja luontaistuotteiden käytön suhteen ja että potilas on ymmärtänyt sairauden luonteen, sen hoitamisen tavoitteet sekä siihen liittyvät käytännön asiat mukaan lukien säteilysuojelliset ja -hygieeniset toimenpiteet eristyksen ja kotihoitoon osalta. (Wirlander 2018). Radiojodi sisältää myös runsaasti natriumia (Theracap® -valmisteenyhteenveto 2019). Potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon. Käytännössä useimpien potilaiden natriumrajoitus johtuu munuaisten vajaatoiminnasta, jolloin radiojodihoito on vasta-aiheinen (Mäenpää 2014, Wirlander 2019).

Vähäjodisen dieetin lisäksi kilpirauhassyöpäpotilaan seurannassa on tärkeä varmistaa, että potilaalle ei kehity elämänlaatua heikentäviä tyreotoksikoosin oireita. Laboratorioarvojen lisäksi pitää seurata potilaan sykettä, sillä jatkuva takykardia, hikoilu tai iäkkäämpien potilaiden hidas painonlasku voivat johtua liian suuresta tyroksiiniannoksesta. Sydänsairailla tai vähän iäkkäämmillä potilailla joudutaan usein tyytymään normaalia vähän korkeampaan TSH-tasoon, iäkkäillä on kuitenkin pienempi tyroksiinin tarve kuin nuorilla. (Schalin-Jäntti 2013a).

Radiojodihoidossa suurin osa sitoutumattomista radionuklideista kantajineen poistuu munuaisten kautta seuraavan vuorokauden aikana (Mäenpää & Tenhunen 2012, Mäenpää 2014) ja tämän vuoksi radionuklidihoidot edellyttävät potilaan hyvää munuaistoimintaa (Mäenpää & Tenhunen 2012). Tästä syystä radiojodihoitoa suunniteltaessa hoitohenkilökunnan on aina arvioitava potilaan tilanne kokonaisuutena, koska esimerkiksi korkea ikä, diabetes, verenpainetauti ja aikaisemmat solunsalpaajahoidot vaikuttavat munuaisten toimintaan. Munuaisten (lievä) vajaatoiminta tai se, että potilaalla on vain yksi munuainen, ei ole aina este radiojodihoidolle, sillä jos plasman kreatiniiniarvo (P-Krea) on laskusuuntainen ja lähellä viitearvoaan, voidaan radiojodihoito toteuttaa huolehtimalla potilaan hyvästä nesteytyksestä radiojodihoidon aikana. (Wirlander 2019). Potilaan luuydin ei myöskään saa olla liian kuormittunut luuydinmetastasoinnin tai aikaisempien solunsalpaajahoidojen vuoksi. (Mäenpää & Tenhunen 2012.)

Lisäksi koska radiojodihoidossa kilpirauhassyöpäpotilas on yksin eristyksessä, on potilasohjauksessa selvitettävä hänen kykynsä suoriutua eristyksestä sekä fyysisesti että psyykkisesti. Erityisesti kardiovaskulaarinen eli sydämen ja verisuonten tila ja diabeteksen hoitotasapaino on varmistettava huolellisesti ennen radiojodihoitoa ja itse eristyksen alkua. Potilaalta otetaan EKG eli sydänsähkökäyrä ja tarkistetaan hänen verensokeri- ja nestetasapainoarvonsa ennen eristystä. (Wirlander 2019.)

Potilaan ohjaaminen on ensiarvoisen tärkeää ennen radiojodihoidon aloittamista, sen aikana ja jälkeen (Wirlander 2019). Tässä ohjauksessa korostuu ammattitaitoisen henkilökunnan osaaminen, radionuklidihoidot edellyttävät usean eri ammattiryhmän erityisosaamista ja hyvää yhteistyötä (Mäenpää & Tenhunen 2012, Mäenpää 2014) ja säteilysuojelu edellyttää myös erityisiä puitteita (Mäenpää 2014). Lääketieteessä säteilysuojelu koskee kaikkia säteilyn kanssa tekemisessä olevia henkilöitä lääkäreistä potilaisiin. Säteilyn käyttöä sekä lakien ja asetusten noudattamista valvoo Säteilyturvakeskus. (Soimakallio ym. 2005.)

StukLexin (2014) mukaan sen jäsenvaltioiden on varmistettava, että:

”aina kun mahdollista ja ennen altistusta säteilyn lääketieteellisestä käytöstä vastuullinen henkilö tai lähetteenantaja, siten kuin jäsenvaltio asiasta määrää, varmistaa, että potilaalle tai tämän edustajalle annetaan riittävät tiedot lääketieteellisestä altistuksesta aiheutuvaan säteilyannokseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä.”

Toimintajärjestelmäasiakirjoissa on oltava kuvaus toimenpiteistä, joilla varmistetaan, että oikea potilas saa oikeaa radioaktiivista lääkettä oikean määrän. Asiakirjoissa on oltava myös kuvaus toimenpiteistä, joihin on ryhdyttävä potilaan säteilyaltistuksen pienentämiseksi virheellisen annostelun sattuessa. Käytännössä tämä tarkoittaa, että toimenpiteen suorittavan yksikön on varmistettava ennen toimenpiteen suorittamista, että potilaalla on asianmukainen lähete tutkimukseen, säteilysuojauksesta ja -turvallisuudesta on varmistuttu ja potilas on saanut toimenpiteestä asianmukaista tietoa. Ohjeet säteilysuojelusta on annettava sekä suullisesti että kirjallisesti sellaisessa muodossa, että potilas ymmärtää ne ja potilaalle on painotettava ohjeiden noudattamisen tärkeyttä.

Ohjeissa tulee kertoa hoidon kulusta, ja siitä, miten eristyksessä ja kotona hoidon jälkeen toimitaan. Ohjeissa tulisi olla ainakin seuraavat tiedot: potilaan nimi ja henkilötunnus, sairaalan nimi, osoite ja puhelinnumero, yhteyshenkilö, johon voi ottaa yhteyttä ongelmatilanteissa, potilaalle annettu radioaktiivinen lääke ja sen aktiivisuus ja antopäivä. (ST -ohje 6.3. 2013) Potilaan on saatava asianmukaista tietoa säteilysuojauksesta ja -turvallisuudesta, esimerkiksi jätteiden ja eritteiden turvallisesta käsittelystä (Mäenpää & Tenhunen 2003, ST -ohje 6.3. 2013).

Lisäksi potilaan saamissa ohjeissa tulee olla toimintaohjeet potilaan kanssa tekemisissä olevien henkilöiden säteilyaltistuksen rajoittamiseksi ja se aika, jona ohjeita on noudatettava. Toimintaohjeet potilaan kanssa tekemisissä olevien henkilöiden säteilyaltistuksen rajoittamiseksi on annettava myös, kun potilas siirtyy jatkohoitopaikkaan. Toimenpiteen suorittamisesta vastaavan yksikön on annettava isotooppihoitoa saaneelle potilaalle tai hänestä huolta pitävälle henkilölle ennen potilaan kotiuttaradiojodimista toimintaohjeet potilaan kanssa tekemisissä olevien henkilöiden säteilyaltistuksen rajoittamiseksi ja potilaalle on painotettava ohjeiden noudattamisen tärkeyttä. Tieto ohjeiden antamisesta on merkittävä potilastietoihin. (ST-ohje 6.3. 2013) Käytännössä tämä tapahtuu lääkärin ja potilaan välisessä hoitoneuvottelussa suunniteltaessa potilaan hoitoa (Wirlander 2018).

#### **2.5.4 Radiojodihoidon toteutus**

Potilas saa radiojodihoidon noin neljä viikkoa leikkauksen jälkeen (Mäenpää ym. 2009, Mäenpää 2014). Radiojodihoidon onnistuminen vaatii kilpirauhassyöpäpotilaan voimakasta TSH-stimulaatiota, joka on saatu aikaan joko neljän viikon tyroksiinitauolla tai rhTSHpistoksilla. Rekombinaatti tyreotropiini on korvannut tyroksiinitauotuksen lähes täysin ja käytännössä lähes aina TSH-stimulaatio toteutetaan

kilpirauhassyöpää hoitavissa yksiköissä siten, että potilaalle pistetään poliklinisesti Thyrogenia® lihakseen kahtena perättäisenä päivänä ennen suunniteltua radiojodihoitoa (Wirlander 2018).

Thyrogenin® vaikuttava aine tyreotropiini alfa on TSH-hormonin kopio (rhTSH), ja sitä käytetään stimuloimaan elimistössä jäljellä olevaa kilpirauhaskudosta, myös syöpäkudosta. Niillä potilailla, joilta on poistettu kilpirauhanen syövän vuoksi, käytetään Thyrogenia® mahdollisesti jäljelle jääneen kilpirauhaskudoksen havaitsemiseksi leikkauksen jälkeen tai jos potilaalle on annettu radioaktiivista jodia, asia voidaan tarkistaa kuvauksella (joka osoittaa, että jäljellä olevaan kilpirauhaskudokseen kertyy jodia aktiivisesti). Kilpirauhaskudoksen läsnäolo voidaan tarkistaa verikokeella (joka osoittaa, että jäljellä oleva kilpirauhaskudos tuottaa tyroglobuliinia eli kilpirauhasproteiinia) ja jotta kilpirauhaskudos voidaan havaita, sen on oltava aktiivinen, mikä edellyttää tyreotropiinin (TSH-hormonin) myötävaikutusta. (Thyrogen®-valmisteyhteenveto.)

Potilailla, joiden kilpirauhanen on poistettu kokonaan tai melkein kokonaan ja joiden syöpä ei ole levinnyt muualle elimistöön, Thyrogenia® voidaan käyttää myös radioaktiivisen jodin kanssa jäljellä olevan kilpirauhaskudoksen ablaatioon. Thyrogenia® voidaan käyttää myös jäljellä olevan kilpirauhaskudokseen poistamiseen, kun potilaalle annetaan suurempia annoksia radioaktiivista jodia. Tällöin Thyrogen® stimuloi kudoksen soluja varastoimaan radioaktiivista jodia, joka tuhoaa ne. Thyrogenin® haittavaikutuksena saattaa esiintyä lievää pahoinvointia, päänsärkyä, väsymystä ja palelua. (Thyrogen®-valmisteyhteenveto.) Potilaat saavat nykyisin usein radiojodin rhTSH-stimulaatiossa, minkä eittämätön hyöty on se, että radiojodi eliminoituu nopeammin kehosta (Mäenpää 2014, Mäenpää 2015) ja koska potilaan elimistö ei ole hypotyreoottinen, potilaan luuytimen ja veren saama säteily määrä on rhTSH-stimulaatiossa 30 prosenttia pienempi (Mäenpää 2013).

Säteilyturvakeskuksen säännöstössä (ST-ohje 6.3. 2013) esitetään isotooppilääketiedettä koskevat olennaiset säteilyturvallisuusvaatimukset, ja sen mukaan näitä vaatimuksia sovelletaan myös tieteelliseen tutkimukseen osallistuville terveille henkilöille ja potilaille tehtäviin toimenpiteisiin. Toiminnan harjoittajan on varmistettava, että isotooppitutkimuksissa ja -hoidoissa noudatetaan hyviä käytäntöjä (ST-ohje 6.3. 2013). Toiminnan tasolla tämä esimerkiksi tarkoittaa sitä, että radiojodihoitoa saavan potilaan ohjaukseen tulee sisältyä tietyt säteilyturvallisuuteen liittyvät asiat. Tällaisia asioita ovat muun muassa sairaalavaatteiden käyttö ja tietoisuus siitä, miten radiojodi poistuu elimistöstä. Potilasta ohjataan laittamaan omat vaatteet huoneen kaappiin ja pyydetään vaihtamaan sairaalavaatteet päälleen, koska

radiojodia erittyy myös ihon kautta ihmisen hikoillessa. Omien vaatteiden käyttö ei ole sallittua hoidon aikana, jotteivät ne kontaminoituisi. (Wirlander 2018.) Hien mukana erittyminen on kuitenkin radiojodin valmisteyhteenvedon mukaan merkityksetöntä (Theracap® -valmisteyhteenvedo 2019).

Isotooppitutkimuksessa ja -hoidossa potilaalle aiheutuvan säteilyaltistuksen pienentämiseksi on käytettävä saatavilla olevia keinoja. Näitä ovat esimerkiksi radioaktiivisen aineen kertymisen estäminen elimeen, joka ei ole tutkimuksen kohteena, ja radioaktiivisen aineen erittymisen nopeuttaminen. (ST-ohje 6.3. 2013). Potilaalle kerrotaan ohjauksessa, että radiojodi erittyy suurelta osin virtsan sekä pienemmissä määrin syljen ja hikoilun kautta ensimmäisen 24 tunnin aikana hoidon antamisesta (Stony Brook Cancer Center 2019).

Lisäksi potilasohjauksen yhteydessä kerrotaan, että eristyshuoneeseen voi tuoda mukanaan ajanvietettä, kuten esimerkiksi lukemista, musiikkia, käsitöitä ja elokuvia ja jääkaappiin omia ruokia. Eristyshuoneen varustus vaihtelee radiojodihoitoa toteuttavissa yksiköissä, siihen kuuluu aina wc ja suihku sekä tv, ja joissakin yksiköissä eristyshuoneen varustustaso on korkeampi, se ulottuu aina mikroaaltouunista kuntopyörään. Eristyshuoneen eteistilassa on liikuteltava apupöytä, johon hoitohenkilökunta tuo ruokatarjottimen, lääkkeet ja muut potilaan mahdollisesti tarvitsemat asiat. Huoneessa on lisäksi kaappi, jossa on puhtaita vaihtovaatteita, pyyhkeitä, liinavaatteita ja pyykkisäkki likaantuneille vaatteille ja tekstiileille sekä kannellinen roskakori. (Wirlander 2018.)

Kolmantena hoitopäivänä potilas saapuu radiojodihoidon toteuttavalle osastolle ja hänelle esitellään hänen käytössään olevat tilat. Potilaan vointi tarkistetaan kysymällä ja tarkkailemalla myös potilaan käytöstä. Potilaan lämpö, verenpaine, happisaturaatio ja paino mitataan ja varmistetaan. Potilaalle ohjataan säteilyeristyksen arvioitu kesto ja eristyksen aikana huomioitavat asiat. (Wirlander 2018.) Potilasta ohjataan juomaan ennen hoitoa runsaasti vettä, jotta elimistö olisi hyvin nesteytetty ja potilas pystyy virtsaamaan mahdollisimman usein radiojodi hoitoa seuraavien parin ensimmäisen tunnin aikana (Mallinckrodt Medical B. V. 2014). Lisäksi potilaalta varmistetaan, onko hän noudattanut vähäjäädystä dieettiä ja ollut ravinnotta kaksi tuntia ennen radiojodihoitoa (HUS-Kuvantaminen, tutkimusohjekirja 2019) sekä varautunut kotona radiojodihoidon jälkeen toteutettaviin eristystoimenpiteisiin. Kun lääkäri on antanut luvan toteuttaa potilaalle suunniteltu radiojodihoito, ilmoitetaan osastolta isotooppiyksikköön, että fyysikko tai röntgenhoitaja voi tulla antamaan radiojodikapselin. Lääkäri sanelee tuloarvion potilaskertomukseen. (Wirlander 2018.)

Hoito alkaa potilaan mentyä eristyshuoneeseen. Säteilevällä potilaalla tulisi olla oma huone, jonka seinät on vuorattu lyijyllä. Huoneen pitäisi sijaita myös mahdollisimman erillään muista tiloista, mieluummin esimerkiksi aivan käytävän päässä. Huoneen täytyy sisältää myös suihku- ja wc-tilat. (Thompson 2001) Käytännössä radiojodihoidon eristys toteutetaan yhden hengen potilashuoneessa, joka on säteilysuojelullisena toimenpiteenä varustettu lyijyseinillä ja jonka ovesta on oltava säteilyvaaraa osoittava merkki (ST-ohje 6.1. 2016). Eristyshuoneen ulkopuolella ovesta pidetään varoituskilpeä siihen asti, kun huoneessa on potilas tai säteilevää materiaalia (Wirlander 2018).

Radioaktiivinen lääke säilytetään ja kuljetetaan asianmukaisessa suojuksessa (Evans & Pratt 2007) ja sairaalan fyysikko tai röntgenhoitaja tuo radiojodikapselin lyijylaatikossa eristyshuoneeseen. Radioaktiivisen lääkkeen aktiivisuus on mitattava aktiivisuusmittarilla ennen lääkkeen antamista. (ST-ohje 6.3. 2013). Ennen lääkkeenantoa fyysikon tai röntgenhoitajan on varmistettava, etteivät muut henkilöt tai tilat kontaminoidu radioaktiivisesta aineesta, sillä ympäristöön joutunut radiojodi on vaarallisempaa kuin potilaasta lähtevä säteily (Pitkänen ym. 2002). Mittaamisen jälkeen kapseli laitetaan takaisin lyijysuojukseen ja potilas ottaa kapselin suuhunsa lyijysuojukseen liitettävän, kertakäyttöisen applikaattorin kautta (Mallinckrodt Medical B. V. 2014) ja nielee radiojodia sisältävän kapselin. Radiojodikapseli on suun kautta annettavaa avolähteistä sädehoitoa. (Pitkänen ym. 2002).

Koska jodidi-ioni absorboituu nopeasti mahalaukusta, se annetaan yleensä suun kautta (Korpela 2019). Potilas nielee kapselin veden kanssa, ja fyysikko tai röntgenhoitaja on huoneessa siihen asti, kunnes potilas on niellyt radiojodikapselin turvallisesti (Wirlander 2018.) Kapseli on nieltävä kokonaisuena tyhjään mahaan runsaan nesteen kera, jotta kapseli pääsee etenemään esteettä mahalaukkuun ja ohutsuolen yläosaan (Theracap® -valmisteyhteenveto 2019). Säteilysuojelullisista syistä kapselit tulee nielaista mahdollisimman nopeasti niiden avaamisen jälkeen (Peterson 2006, Al-Shakhray 2008) ja potilaan tulee olla ravinnotta kaksi tuntia radiojodihoidon jälkeen (HUS-Kuvantaminen, tutkimusohjekirja 2019). Eristyksen aikana on tärkeää juoda runsaasti, jotta radiojodi poistuisi kehosta mahdollisimman nopeasti (Mäenpää 2014). Potilas voi juoda esimerkiksi teetä kapselin ottamisen jälkeen, koska radiojodikapseli liukenee nopeasti lämpimässä tai kuumassa vedessä (SOITE-potilasohje 2018). Potilaalle tulisi antaa samanaikaisesti H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajia tai protonipumpun estäjiä mahdollisten maha-suolikanavan reaktioiden varalta. (Theracap® -valmisteyhteenveto 2019).

Jos potilaalla on hammasproteesi, tulee se poistamisesta huolehtia ennen radiojodikapselin nauttimista, jottei radioaktiivista lääkettä ei jää hammasproteesin pohjan alle (Hyer & Harmer 2007). Stokkel ja kumppanit (2010) ovat laatineet Euroopan isotooppilääketieteen yhdistyksen (EANM) hoitosuositukset ja toimintaohjeet radiojodin ensisijaisesta annostelusta suun kautta, mutta jos potilas oksentaa tai se on hyvin todennäköistä, kannattaa lääke antaa injektiona. Oksentava potilas on myös mahdollinen kontaminaatoriski. (Theracap® -valmisteyhteenveto 2019). Sellaiset potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia, voi liuosmuotoinen lääke olla hyvä vaihtoehto (Stokkel ym. 2010). Jos kyseessä on lapsipotilas, on tarkistettava, että lapsi kykenee nielemään koko kapselin (Theracap® -valmisteyhteenveto 2019). Useimmiten Suomessa radiojodihoidossa käytettävä lääke on natriumjodidikapseli (Metso 2009).

Fyysikon tai röntgenhoitajan lähdettyä huoneesta potilaan eristys alkaa. Säteilevän potilaan tai radioaktiivisen lääkkeen läheisyydessä vietetään mahdollisimman vähän aikaa ja etäisyys säteilevään potilaaseen tai radioaktiiviseen lääkkeeseen pidetään mahdollisimman suurena (Evans & Pratt 2007). Isotooppihoitoa saaneet potilaat on sijoitettava sairaalassa siten, että työntekijöille, muille potilaille ja vierailijoille aiheutuvat säteilyannokset pysyvät mahdollisimman pieninä (ST-ohje 6.3. 2013). Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että eristyksen aikana potilas ei saa poistua huoneesta ja vierailut eristyshuoneessa on kielletty.

Radiojodin annostelun jälkeen potilaan tulee varautua olemaan eristyshuoneessa vähintään kaksi–kolme päivää ja tarvittaessa kauemminkin. Potilaalle tehdään säteilymittauksia päivittäin ja tätä jatketaan niin kauan, kunnes hänestä lähtevä annosnopeus on pienentynyt tarpeeksi, aina lain määrittämään turvarajaan saakka. Hoitohenkilökunta käy huoneessa vain erityistilanteissa, ja tällöin pukeudutaan lyijysuojavarusteisiin. Potilaan ja hoitohenkilökunnan välinen kommunikointi tapahtuu potilashälytysjärjestelmän kautta. Siihen kytketyn soittokellon avulla potilas saa aina yhteyden hoitohenkilökuntaan. Lisäksi hoitohenkilökunta voi tarkkailla potilaan vointia eristyshuoneen eteistilan oven ikkunasta ja potilaalle annetaan matkapuhelinnumero, johon voi soittaa tarvittaessa. (Wirlander 2018.)



### **2.5.5 Radiojodihoitoon liittyvän eristyksen aikana huomioitavaa**

Radioaktiivisen jodin akuutit haitat, kuten pahoinvointi ja kaulan alueen kipu, häviävät nopeasti (Pelttari ym. 2007). Välittömästi radiojodihoidon jälkeen sylkirauhaset voivat aristaa ja useimmat potilaat kärsivät makuhaitoista (Mäenpää 2014) ja suun kuivuudesta. Kaulalla voi esiintyä turvotusta ja kipua, joita hoidetaan kipulääkkeillä sekä jääpakkauksilla ja tarvittaessa voidaan myös antaa potilaalle glukokortikoideja (Gillespie 2014). Hypotyreoosioireisiin potilas voi pyytää hoitajilta päänsärky- ja nesteenpoistolääkettä ja radiojodihoitoon liittyvään pahoinvointiin saa tarvittaessa estolääkettä. (Mäenpää ym. 2002, Mäenpää & Tenhunen 2003). Jos potilas on ollut tyreksiinitauolla ennen radiojodihoitoa, todennäköisesti useimmat hänen eristysoloaikana kokemansa oireet johtuvat kilpirauhasen vajaatoiminnasta, sillä radiojodihoito on yleensä hyvin siedetty (Mäenpää ym. 2002).

Suuriannoksinen radiojodihoito voi aiheuttaa kilpirauhasen follikkelisoluihin nekroosia ja siitä johtuvan inflammaation eli sädetystyreoidiitin. Sädetystyreoidiitin esiintyvyys on sitä todennäköisempää, mitä suuremmalla radiojodiannoksella hoito tehdään. Esimerkiksi hypertyreoosin hoidossa yleisesti käytetty pieni radiojodihoitoannos, 7–10 millicurieta (mCi), aiheuttaa harvoin oireista tyreoidiittia ja yleensä sen kehittymiseen tarvitaan suurempia, esimerkiksi struuman hoidossa käytettäviä yli 15 mCi:n annoksia (Hämäläinen 2018). Kun hoitoannos ylittää 15 mCi:ä, kasvaa akuutin sädetystyreoidiitin riski 5 % jokaista 100 Gy:n (noin 7,5 mCi:n) annoslisäystä kohti (Braverman & Utiger 2000, Shah ym. 2015). Sädetystyreoidiitin oireita ovat kilpirauhasen kipu, arkuus ja turpoaminen ja oireet alkavat yleensä 2–10 päivän kuluttua radiojodiablaatiosta. Sädetystyreoidiitin hoitona käytetään anti-inflammatorisia kipulääkkeitä ja vaikeimmissa tapauksissa glukokortikoidihoitoa (Cherk ym. 2008.)

Edellä mainituista eristyspotilaan hoitoa vaativista syistä hoitohenkilökunta voi joutua käymään eristyshuoneessa useita kertoja vuorokauden aikana. Hoitohenkilökunnan tulee käyttää kertakäyttöisiä suojarusteita työvaatteidensa päällä (hengityssuojain, muoviessu, käsineet, kengänsuojukset) (Jankowski 1996, Thompson 2001, Al-Shakhrah 2008, IAEA 2009, STUK 2013), ja ne tulee sijoittaa huoneesta poistumisen jälkeen suljettavaan pussiin, joka toimitetaan kontaminoituneille tavaroille tarkoitettuun tilaan. Eristyshuone on myös siivottava määräajoin, ja vuodevaatteet on vaihdettava tarvittaessa, mikäli ne tahriintuvat potilaan eritteisiin. Tästä johtuen myös laitoshuoltajat käyvät eristyshuoneessa. (Airaksinen ym. 2011) Raskaana olevien tai raskautta suunnittelevien hoitohenkilökunnan jäsenten ei tule käydä eristyshuoneessa.

Kilpirauhasen lisäksi jodi hakeutuu myös sylkirauhasiin, mahalaukuun ja virtsarakkoon (Metso 2009, Mumtaz ym. 2009, Wyszomirska 2012) ja ulosteeseen. Potilasta kehoitetaan radiojodihoitoon liittyvässä potilasohjauksessa nauttimaan nesteitä runsaasti, (potilaan on tärkeä tiedostaa myös se seikka, että liian runsas nesteen nauttiminen voi laukaista pahoinvoinnin) ja virtsaamaan mahdollisimman usein, varsinkin ensimmäisen hoitovuorokauden aikana, jotta virtsarakkoon kohdistuvan säteilyn määrä jäisi mahdollisimman vähäiseksi. (Mäenpää 2014.) Tämä on erityisen tärkeää erityisesti suurten aktiivisuuksien annon jälkeen, kuten kilpirauhaskarsinooman hoidossa (Theracap® -valmisteyhteenveto 2019). Radiojodihoitopotilaalta edellytetäänkin hyvää munuaistoimintaa, sillä suurin osa säteilystä (yli 90 %) poistuu virtsan mukana jo ensimmäisen vuorokauden aikana ja potilaan säteily vähenee samassa suhteessa (Mäenpää & Tenhunen 2012, Mäenpää 2014). Radiojodihoito voidaan mahdollisesti toteuttaa myös sellaisella potilaalla, jolla on vain yksi munuainen. Tällöin tulee huolehtia potilaan nesteytyksestä erityisen tarkkaan. (Wirlander 2018.) Sen sijaan munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden säteilyaltistus voi lisääntyä huomattavasti, joten hoidon oikeutusta on syytä pohtia perusteellisesti (Theracap® -valmisteyhteenveto 2019).

Radiojodihoitoon liittyvässä potilasohjauksessa korostetaan lisäksi suolen toiminnan merkitystä ja potilasta ohjataan huolehtimaan päivittäisestä vatsan toiminnasta, koska radiojodia erittyy myös ulosteeseen. Koska mahdollinen usean viikon kestänyt tyreksiinitauon aiheuttama hypotyreooosi altistaa ummetukselle ja vatsan toiminta on eri yksilöillä erilaista, on olemassa mahdollisuus, että säteily voi jäädä paksusuoleen jopa viikoksi. Radiojodihoidon jälkeinen ummetus saattaa altistaa muun muassa paksusuolen syövälle. (Mäenpää 2014.) Tämän vuoksi ummetus on hoidettava tehokkaasti ja potilaan on saatava tarvittaessa suolen toimintaa edistävää lääkettä. Jos eristysuoneen varusteisiin kuuluu kuntopyörä, voi potilas käyttää sitä aineenvaihduntansa nopeuttamiseksi, sillä hänen aineenvaihduntansa on sairaalassaolon vuoksiv hidastunut liikunnan puutteesta johtuen.

Radioaktiivista jodia poistuu elimistöstä myös syljen mukana, minkä vuoksi aikaisemmin potilaille suositeltiin tuotteita kuten purukumia tai kirpeitä makeisia syljen eritystä lisäämään ja sylkirauhasten suojaamiseksi (Mäenpää 2014). Nykytiedon mukaan tästä voi ensimmäisen hoitovuorokauden aikana olla jopa haittaa (Nakada 2005), ja tämän vuoksi on nostettu esille se seikka, että happamien makeisten syönnin ajoitus olisikin tärkeää Gillespie (2014). Silti radiojodikapseleiden 2019 päivitetyn valmisteyhteenvedon mukaan sylkirauhasten säteilyaltistusta tulisi vähentää stimuloimalla syljeneritystä happamilla aineilla ja täten lisäämään verenkiertoa sylkirauhasissa huuhtelemalla niitä. Gillespien (2014)

mukaan sylkirauhastulehduksen estohoitoon ei ole standardihoitoa, mutta (Theracap® - valmisteyhteenvedon 2019) mukaan puolestaan todetaan, että syljenerityksen lisäämisellä on todettu olevan tuloksellinen vaikutus sylkirauhastulehduksen ehkäisyssä.

Säteilysuojelullisena toimenpiteenä on tärkeä huomioida, että kaikki potilaan eritteet ovat radioaktiivisia ja siksi tulee huolehtia hyvästä hygieniasta; käsien pesuun tulee kiinnittää erityistä huomiota ja potilaita ohjataan käymään suihkussa päivittäin (Mäenpää 2014). Eristyshuoneessa olevat tavarat ja huonekalut pitäisi vuorata esimerkiksi kertakäyttöisillä ja huoneen pintojen tulee olla helposti puhdistettavissa muovisuojilla (Thompson 2001). Potilasta ohjataan huuhtomaan WC -allas kahdesti aina käytön jälkeen, ja laittamaan sinne kaikki sellainen jäte, mikä on sallittua laittaa WC -altaaseen. Viemäriverkostosta tuleva säteily jää alle väestön sallittujen annosrajojen. Henkilökohtaiset hygieniatarvikkeet suositellaan heitettäväksi pois eristyksen päätyttyä (Thompson 2001, ICRP 2004, Al-Shakhrah 2008, IAEA 2009, Sisson 2011.)

Koska eristyksen aikana tulee nauttia runsaasti nesteitä (Mäenpää 2014) on eristyshuoneen tai osaston jääkaapissa saatavilla erilaisia virvokkeita, mehuja ja välipaloja. Ruuat, juomat ja lisää välipaloja saa tarvittaessa osastolta. Ruoka tarjoillaan kertakäyttöastioista, jotka ovat muovipussilla suojatulla tarjottimella. (Wirlander 2018.) Eristyksen aikana ei tulisi tarjota ruoaksi mitään sellaista, mitä potilas ei voi syödä kokonaan ja mistä jää tähteitä (esimerkiksi kuoria, ruotoja tai luita), koska ruoantähteet voivat kontaminoitua syljestä ja aiheuttaa seka- tai biojätteen sekaan joutuessaan tarpeetonta säteilyaltistusta ulkopuolisille henkilöille. (Thompson 2001, Al-Shakhrah 2008). Tupakoivalle potilaalle suositellaan aloittamaan nikotiinikorvaushoito jo kotona, koska koko sairaala-alue on savuton. Myös sähkösavukkeiden käyttö on kielletty. (Wirlander 2018.)

Potilaan ohjaus on tärkeä osa säteilysuojelua ja hoitohenkilökunnan on huolehdittava riittävästä potilaan ja omaisten ohjauksesta myös säteilysuojeluasioiden suhteen. Potilaan tai hänen edustajansa tulee saada niistä kirjalliset ohjeet (EU-komissio 1998, IAEA 2009). Jos potilas on ollut TSH-stimulaatiota varten neljä viikkoa tyroksiinitauolla, voi radiojodihoitoa edeltävä hypotyreoosi voi vaikuttaa potilaan kykyyn vastaanottaa suullista tietoa, minkä vuoksi potilaalle annettavassa kirjallisessa ohjeessa kerrataan vielä hoidon kulku, sekä se, miten toimitaan eristyksessä ja kotona hoidon jälkeen. (Mäenpää & Tenhunen 2003) Kirjallisten ohjeiden tulee yleisimpien tutkimusten ja hoitojen osalta kattaa tutkimus- tai

hoitoprosessin kaikki vaiheet, mukaan lukien radioaktiivisten lääkkeiden käyttökuntoon saattaminen ja käsittely sekä radioaktiivisten jätteiden käsittely (ST-ohje 6.3. 2013).

Potilaille annettaviin kirjallisiin ohjeisiin on sisällytettävä myös sekä työntekijöiden että potilaiden säteilysuojelua koskevat ohjeet ja turvamääräykset. Säteilyturvallisuusohjeen (ST-ohje 6.3. 2013) mukaan toimenpiteiden suorittamista koskevista kirjallisista ohjeista säädetään sosiaali- ja terveysministeriön (STM:n) asetuksen 14§:ssä ja tehty toimenpide on merkittävä potilastietoihin. Sekin, jos toimenpide suoritetaan tavanomaisesta olennaisesti poikkeavalla tavalla, on merkittävä potilaan tietoihin. Lisäksi niihin on merkittävä tutkimuksessa tai hoidossa potilaalle annettavan radioaktiivisen lääkkeen aktiivisuus, radionuklidi, sen kemiallinen muoto tai kemiallisesta muodosta yleisesti käytetty lyhenne. (ST-ohje 6.3. 2013) Tämän toiminnan tarkoitus on vähentää potilaan, hoitohenkilökunnan ja muun väestön säteilyaltistusta.

Hyvien säteilyturvallisuuskäytäntöjen noudattaminen on ensisijaisen tärkeää myös henkilökunnan säteilyaltistuksen minimoinnissa. Uudet työntekijät suorittavat pakollisen säteilyturvallisuuskoulutuksen ja saavat yleensä lisäksi toimipaikkakohtaisen, usein useamman viikon mittaisen perehdytyksen (Wirlander 2018). Henkilökunnan säteilyaltistuksen minimoinnissa on tärkeää, että se puukeutuu suojavarusteisiin aina niissä erityistilanteissa, kun se käy eristyshuoneessa (Wirlander 2018). Thompson (2001) ja International Atomic Energy Agency eli Kansainvälinen atomienergiajärjestö (IAEA) (2009) suosittelevatkin suojatakin, kaksinkertaisten suojakäsineiden ja kengänsuojusten, hengityksensuojainten sekä mahdollisesti suojapäähineen käyttämistä kaikille, jotka menevät radiojodipotilaan eristyshuoneeseen. (Jankowski 1996, Thompson 2001, Al-Shakhrah 2008, IAEA 2009, STUK 2013).

Säteilyn käyttöön liittyy aina poikkeavien tapahtumien riski. Poikkeamalla tarkoitetaan tapahtumaa, jonka seurauksena säteilyturvallisuus voi vaarantua. Toiminnan harjoittajan tulee varautua poikkeamiin ennalta toimintaa suunniteltaessa. Poikkeamia ja hätätilanteita varten tulee olla olemassa toimintasuunnitelma (Zaknun ym. 2012) ja niitä varten tulee olla olemassa toimintaohjeet henkilökunnalle (ST-ohje 6.3. 2013, IAEA 2009). Suomessa kaikissa säteilyn käyttöön liittyvissä erityistilanteissa tulee ottaa yhteys yleensä aina sairaalafysiikkoon lisäohjeiden saamiseksi.

Hätätilanteessa potilaan hoito toteutetaan samoin kuin ei-säteilevälle potilaalle. Mikäli radiojodihoitoa saanut, vielä säteilevä potilas saa esimerkiksi sydäninfarktin tai joutuu hätäleikkaukseen, häntä hoidetaan

samalla tavoin kuin muitakin potilaita, vaikka potilaasta tuleva säteily ei alittaisikaan kotiutusrajaa. Leikkaukseen osallistuvaa henkilökuntaa tulee informoida etukäteen säteilyvaarasta ja heidän tulee käyttää annosmittareita (Jankowski 1996.) Kaikki hätätilanteissa syntyneet potilaan eritteet sekä käytetyt tarvikkeet tulee mitata säteilykontaminaation varalta ennen hävittämistä. (EU-komissio 1998, IAEA 2009.) Mikäli radiojodia saanut säteilevä potilas kuolee, vainaja tulee merkitä säteilyvaarasta varoittavalla merkillä. Säteilyasiantuntija on syytä pyytää antamaan neuvoja vainajan läheisille. (Jankowski 1996, EU-komissio 1998, IAEA 2009.) Obduktio voidaan suorittaa ilman säteilysuojelutoimenpiteitä, kun potilaassa jäljellä olevan  $^{131}\text{I}$ :n aktiivisuus ei ylitä arvoa 600 megabecquerellia (MBq) (ST-ohje 6.3. 2013).

### ***2.5.6 Potilaan kotiutus eristyksen loppuessa***

Radiojodihoidon jälkeen ympäristön säteilyturvallisuuden vuoksi potilaan saadessa yli 800 MBq aktiivisuuden on hänen oltava eristyksessä niin kauan, kunnes hänestä ympäristölle aiheutuva säteilyrasitus on riittävän pieni (Heikkinen 2017). Potilas voidaan kotiuttaa hänen saatuaan toimintaohjeet, kun potilaassa jäljellä oleva  $^{131}\text{I}$ :n aktiivisuus ei ylitä arvoa 800 MBq (ST-ohje 6.3. 2013).

Käytännössä potilaiden kotiutus ja ohjeistus kotioloihin tapahtuu säteilymittausten avulla siten, että kunnes säteilyn annosnopeus on laskenut alle kotiinlähtörajan ja toimipaikasta riippuen käytäntönä on, että joku pakollisen säteilyturvallisuuskoulutuksen ja toimipaikkakohtaisen perehdytyksen saanut hoitohenkilökuntaan kuuluva käy mittaamassa potilaan annosnopeuden eristyshuoneessa hoitoa seuraavana päivänä ja antaa potilaalle kotiuttamisluvan, jos annosnopeus on riittävän pieni. Mikäli annosnopeus edelleen ylittää kotiuttamisrajan, täytyy potilaan annosnopeus käydä mittaamassa myöhemmin uudelleen. (Wirlander 2018).

Aina kun joku hoitohenkilökunnasta menee eristyshuoneeseen suorittaakseen mittauksen, hän altistuu potilaasta lähtevälle säteilylle. Säteilyturvallisuuden vuoksi olisi tärkeää minimoida mittauskertojen määrä ja myös eristyshuoneen ympäristössä työskentelevien työntekijöiden säteilykuormituksen vähentämiseksi tulisi potilaan eristysaika pitää mahdollisimman lyhyenä. Potilaan lyhempi sairaalassaoloaika vähentää myös hoidon kustannuksia. (Heikkinen 2017). Esimerkiksi Essotessa on uutuutena käytössä etäluettava reaaliaikainen annosnopeusmittari, joka mittaa annosnopeutta 1/min

näytteenottotaajuudella ja lähettää mittaustiedot verkkopalveluun eli pilveen. Etämittauksen hyöty on se, että annosnopeuden kehittymistä voidaan tarkastella millä tahansa verkkoon kytketyllä tietokoneella tai mobiililaitteella ja näin säästetään aikaa ja vähennetään hoitohenkilökunnan säteilykuormitusta. Tulevaisuudessa on mahdollista optimoida radiolääkkeen antoaika potilaille siten, että eristysaika saadaan mahdollisimman lyhyeksi, mikä on etu myös potilaan kannalta, koska tällöin potilas pääsee sairaalasta pois aikaisemmin. Tämä tuo myös säästöjä sairaalalle ja yhteiskunnalle. (Lehtinen 2017.)

Kaikissa radiojodihoitoja antavissa yksiköissä ei ole vielä etäluettavaa annosmittaria, joten käytännössä säteily usein mitataan joko 24 tai 48 tuntia eristyksen alkamisesta riippuen potilaan saamasta annosnopeudesta. Myös annosnopeuden kotiutusrajat ovat toimipaikkakohtaisia, esimerkiksi Helsingissä se on 15 mikrosievertiä tunnissa ( $\mu\text{Sv/h}$ ) (Wirlander 2019) ja Mikkelissä Essotessa 40  $\mu\text{Sv/h}$  (Heikkinen 2017). Potilas ohjataan käymään suihkussa ennen mittausta ja vaihtamaan puhtaat vaatteet sekä tyhjentämään rakkonsa, jotta säteilyä olisi mahdollisimman vähän. Myös annosnopeuden mittausta paikka vaihtelee toimipaikkakohtaisesti, esimerkiksi Helsingissä säteily mitataan osaston käytävällä yhden metrin etäisyydeltä osaston omalla säteilymittarilla kaulan ja keskivartalon kohdalta. (Wirlander 2019) ja Mikkelissä Essotessa annosnopeusmittari sijoitetaan eristys huoneeseen yhden metrin päähän radiojodihoidon saaneen potilaan lantioalueen ihosta tämän maassa sängyllä. (Heikkinen 2017).

Säteilyturvallisuuteen liittyvät yksilökohtaiset muuttujat täytyy varmistaa siten, että kunkin potilaan henkilökohtaiset olosuhteet huomioidaan (STUK-ohje ST 6.3. 2013) ja kotiuttamalla potilas ja tekemällä annosnopeusmittaukset eristys huoneeseen minimoidaan radioaktiivisesti säteilevän potilaan liikkuminen osastolla ja muiden ihmisten altistuminen säteilylle. Ennen potilaan kotiuttamista käydään läpi hänen asuin- ja nukkumisjärjestelynsä, mahdolliset kontaktit raskaana oleviin tai imettäviin naisiin sekä samassa taloudessa asuvien henkilöiden ikä ja sukupuoli (NRCP 2007).

Hoidon jälkeen kotona eristyksestä noudatetaan yksilöllistä säteilyn seuranta ja ohjeistusta pienten lasten ja raskaana olevien osalta (Mäenpää ym. 2013). Potilasta on kehoitettava välttämään raskautta vähintään kuuden kuukauden ajan radiojodihoidon antamisesta ja isotooppihoidon jälkeen ja raskauden ehkäisyä suositellaan kuuden kuukauden ajan sekä naisille ja miehille (miehen tulisi varotoimenä olla hedelmöittämättä kumppaniaan kuuteen kuukauteen radiojodihoidon antamisesta, jotta säteilyä saaneet siittiöt ehtivät korvautua säteilyä saamattomilla) (ST-ohje 6.3. 2013, Theracap® -valmisteyhteenveto 2019.) Myös imetys on lopetettava kokonaan (ST-ohje 6.3. 2013). Useita radiojodihoitoja saaneilla

miehillä on havaittu pitkäkestoisia FSH- ja LH-pitoisuuksien suurentumisia (Rosário ym. 2006). Tämä johtuu siitä, että säteilylle herkkään kiveskudokseen kertyy radiojodia pieniä määriä hoidon yhteydessä ja mikäli miespotilaalle on tarkoitus antaa useita radiojodihoitoja, tulisi hänen siemennestettään ottaa (hänen elämäntilanteestaan riippuen) tarvittaessa talteen (Mäenpää 2014).

Lisäksi ennen potilaan kotiuttamista keskustellaan hänen työnsä luonteesta, hänen fyysisistä rajoitteistaan tai mahdollisista virtsankarkailuongelmistaan. Lopuksi varmistetaan, että potilas on ymmärtänyt saamansa ohjeet. (NRCP 2007.) Kotiuttamisen yhteydessä potilasta ohjataan noudattamaan vähäjodista ruokavaliota neljä (4) päivää hoidon jälkeen (SOITE-potilasohje 2018, Wirlander 2019). Lääkäri huolehtii potilaan ohjauksen tyrokseenilääkityksen jatkamisesta. Tyrokseenilääkityksen oikealla annostuksella radiojodihoitojen väleissä ja niiden jälkeen pyritään TSH:n erityksen loppumiseen, sillä tyreotropiini stimuloi syövän kasvamista. Oikean tyrokseenin hoitoannoksen löytäminen on erityisen tärkeää metastoituneessa papillaarisessa ja follikulaarisessa kilpirauhassyövässä, sillä näillä potilailla on suuri riski metastaaseihin. Tyrokseenin anto on aloitettava uudelleen kahden päivän kuluttua radiojodihoidosta. (Mäenpää ym. 2013.)

Kotiuttamisen yhteydessä potilaalle ohjataan kuvausaika ja -paikka kilpirauhaskudoksen gammakuvaukseen, joka toteutetaan usein muutaman päivän sisällä kotiuttamisesta (Wirlander 2019). Radiojodihoidon saanut potilas voi hoitopaikasta lähtiessään käyttää yleistä kulkuneuvoa matka-ajan ollessa enintään kaksi tuntia (ST-ohje 6.3. 2013). Potilaalle kirjoitetaan taksilupalappu, ja taksissa potilaan on istuttava mahdollisimman kaukana kuljettajasta. Jos kotimatka pituus on yli kaksi tuntia, tulisi käyttää tilataksia (Wirlander 2019). Inkontinenttia potilasta ei saa lähettää kotiin tai hoitolaitokseen välittömästi hoidon jälkeen. Jos potilaalla on suunnitelmissa ulkomaanmatka pian isotooppihoidon jälkeen, hänelle on annettava hoidosta todistus (mieluiten englanninkielisenä), koska valtakunnan rajalla voidaan tehdä säteilymittauksia (ST-ohje 6.3. 2013)

Yleisenä ohjeena on, että radiojodihoidon antamisen jälkeen potilaan tulee pysytellä mahdollisimman kaukana muista ihmisistä, vähintään yhden metrin etäisyydellä. Jos potilaasta annosnopeus on  $40 \mu\text{Sv/h}$ , hänen tulee noudattaa kotiuttamisesta annettuja ohjeita kolme viikkoa. Pienemmän,  $20 \mu\text{Sv/h}$  annosnopeuden kotiuttamisohjeiden noudattamissaika on kaksi viikkoa. Jos potilaan on välttämätöntä oleskella muiden ihmisten kanssa samassa tilassa yli tunnin, tulisi etäisyyden muista ihmisistä olla kaksi metriä. (Säteilysuojelu 97 1999.)

Radiojodihoidon saaneen potilaan tulee huolehtia erityisen tarkkaan WC-hygieniasta, koska potilaan kaikki eritteet, muun muassa virtsa, uloste, hiki ja sylki ovat radioaktiivisia. Sekä nais- että miespotilaiden tulee virtsata istuen ja kuivata sukupuolielimensä virtsauksen jälkeen. Lasten läheisyydessä tulee viettää mahdollisimman vähän aikaa ja suoraa fyysistä kosketusta lapsiin tulee välttää. Ihanteellista olisi, että joku muu kuin säteilevä potilas huolehtisi alle 2-vuotiaista lapsista. Fyysistä kontaktia muihin, alle 60-vuotiaisiin, samassa taloudessa asuvien ihmisten kanssa tulisi rajoittaa alle puoleen tuntiin vuorokauden aikana ja potilaan tulisi nukkua yksin tai vähintään kahden metrin etäisyydellä muista ihmisistä. (Säteilysuojelu 97 1999.)

Seinä ei suojaa tarpeeksi tehokkaasti gammasäteilyltä ja sänkyjen etäisyys toisistaan tulee huomioida myös toisessa huoneessa nukkuvan henkilön suhteen. Lisäksi on tärkeää huomioida, että koska kaikki potilaan eritteet ovat radioaktiivisia, muiden samassa taloudessa asuvien ei tulisi käyttää samoja ruokailuvälineistä, pyyhkeitä, vuodevaatteita tai muita potilaan eritteiden kanssa kosketuksissa olleita tavaroita ennen niiden normaalia pesua. Jos potilas joutuu ohjeiden noudatus aikana odottamattomasti sairaalaan, tulee radiojodihoidosta kertoa välittömästi vastaavalle lääkärille tai sairaalafyysikolle. (Säteilysuojelu 97 1999.)

### ***2.5.7 Radiojodihoidon haittavaikutukset***

Radiojodin hoitovaikutus ja haittavaikutukset saattavat ilmetä vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon antamisesta (Theracap® -valmisteyhteenveto 2019). Radiojodihoidon jälkeen on kuvattu lisääntymisjärjestelmän häiriöitä sekä suun ja hampaiston ongelmia (Rubino ym. 2003), mutta sukusolujen pysyvää vauriota ei ole kuitenkaan osoitettu (Pelttari ym. 2007). Radiojodihoito ei lisää ennenaikaisen synnytyksen, lapsen alhaisen syntymäpainon, synnynnäisten epämuodostumien, ensimmäisen vuoden kuolleisuuden tai syntyneen lapsen kilpirauhassairauksien ja -syövän riskiä. (Mäenpää ym. 2002, Mäenpää & Tenhunen 2003, Garsi ym. 2008.) Alle vuoden kuluttua hoidoista alkaneissa raskauksissa ei ole havaittu sikiön kehityshäiriöitä, mutta keskenmenojen määrä on suurentunut (Schlumberger ym. 1996). Radiojodin on ajateltu olevan turvallista, koska radiojodihoitojen jälkeen syntyneissä lapsissa tai niiden jälkeen alkaneissa raskauksissa ei ole laajoissa rekisteritutkimuksissa todettu poikkeavuuksia (Mäenpää 2014). Huomattavaa on, että raskauden aikana tyroksiinin tarve lisääntyy (Mandel ym. 1999, Schalin-Jäntti 2008, Spencer ym. 2015).



Radiojodi kerääntyy joissain määrin myös sylki- ja kyynelrauhasiin ja potilaat voivat kärsiä tästä johtuvasta suun ja silmien kuivuudesta (Mäenpää 2014). Oireet riippuvat käytetystä radiojodiannoksesta (Mäenpää ym. 2008, Dingle ym. 2014) ja haittoja esiintyy enemmän niillä potilailla, jotka ovat saaneet useita hoitoja (Almeida ym. 2011, An ym. 2013). Sylkirauhanen saattaa suurentua vasta kuukausien tai jopa vuoden jälkeen radiojodihoidosta (Mäenpää & Välimäki 2010, Mäenpää 2014), usein tällöin epäillään sylkirauhaskiveä, vaikka tällöin on yleensä kyse ohimenevästä sylkirauhasturvotuksesta, (Mäenpää & Välimäki 2010, Mäenpää & Tenhunen 2012). Kloosin ja kumppaneiden (2002) ja Sheplerin ja kollegoiden (2003) tutkimusten mukaan on osoitettu, että toistettujen radiojodihoitojen haittavaikutuksia ovat suun kuivuminen, kyyneltiehyiden tukkiutuminen ja runsas kyynelnesteen erityys ja Busaidyn & Cabanillasin (2011) tätä potilasryhmää ei pitäisi altistaa enempää radiojodin haittavaikutuksille, vaan tulisi harkita nykyisin saatavilla olevia systeemihoidoja. Radiojodihoidon jälkeen sylkirauhasoireista pitkäaikaisena haittavaikutuksena kärsii noin 5% (Grewal ym. 2009) ja Dinglen ja kumppaneiden (2014) retrospektiivisen tutkimuksen mukaan jopa 12–14 % potilaista.

Koska radiojodihoidosta tullut säteily leviää verenkierron mukana, se vaikuttaa luuytimen saamaan säteilyannoksen ja tästä syystä myös mahdollisesti potilaan verenkuvassa havaittaviin muutoksiin. Tästä johtuen havaitaan joskus leukosytopeniaa toistettujen radiojodihoitojen jälkeen (Mäenpää & Tenhunen 2012.) rhTSH:n käyttö vähentää luuytimen saamaa säteilyä noin kolmanneksella, koska elimistö ei joudu hypotyreooseen ja radiojodi poistuu nopeammin kehosta kuin jos käytettäisiin usean viikon mittaista tyroksiinitaukoa (Ma ym. 2010, Mäenpää 2013). Leukemiavaaran vuoksi 33 Gy:n eli 900 mCi:n kokonaisaktiivisuus ylitetään vain poikkeustapauksissa (Mäenpää 2014).

Radiojodin haittavaikutukset määräytyvät myös lääkkeen ja sen kantajan aineenvaihdunnan mukaan ja useimmiten tällöin on kyse radiojodihoitoa saaneen potilaan munuaisten kyvystä poistaa radionuklidia ja sen kantajaa (Mäenpää & Tenhunen 2012). Normaalin munuaisfunktion omaavilla henkilöillä yli 90 % säteilystä poistuu virtsan mukana ensimmäisen vuorokauden aikana ja potilaan saama säteily vähenee samassa suhteessa (Mäenpää 2014).

Retrospektiivisissä tutkimuksissa on osoitettu, että radiojodia saaneilla potilailla esiintyy enemmän syöpiä kuin niillä potilailla, jotka eivät ole saaneet radiojodia (Metso ym. 2007, Lang ym. 2011, Seo ym. 2015), ja radiojodihoidon pelätyin haitta onkin vaara toisesta syövästä (de Vathaire ym. 1997, Vassilopoulou-Sellin ym. 1999, Chen 2001, Rubino ym. 2003, Peltari ym. 2007, Sawka ym. 2009,

Mäenpää 2014). Jos radiojodin kokonaisannos ylittää 33–37 GBq:ä, kasvaa hoidon riski sekundaarisyöpään ja leukemiaan (Mäenpää ym. 2002, Mäenpää & Tenhunen 2003, Mäenpää ym. 2013). Kilpirauhassyöpään sairastuneilla on 30 % suurempi vaara saada toinen syöpä (Rubino ym. 2003, Sandeep 2006). Toinen syöpä voi kuitenkin löytyä jo ennen kilpirauhassyöpää, jolloin kyseessä on potilaan yleinen syöpäalttius (van Fossen ym. 2013). Sekundaarisyöpien esiintyminen on harvinaista, mutta on esitetty munuais-, virtsarakko- ja sylkirauhaskasvaimien riskin kasvamista suhteessa kumulatiivisen annoksen (Rubino ym. 2003).

### **2.5.8 Radiojodihoidon seuranta**

Radiojodihoidon jälkeen potilas säteilee beetasäteilyn lisäksi gammasäteilyä (noin 10 %), mikä mahdollistaa potilaan kokokehokuvantamisen hoitoannoksella levinneisyystutkimuksena (Mäenpää ym. 2009, Mäenpää ym. 2013, Mäenpää 2014, Hakala 2016). Kilpirauhassyövän hoitoprotokollaan kuuluvat kontrollikuvaukset voidaan suorittaa rhTSH:n avulla ilman tyroksiinitauotusta. Tällöin potilas syö tyroksiinilääkitystä normaaliin tapaan ja saa kahtena radiojodihoitoa/kontrollikuvausta edeltävänä päivänä rhTSH -lihasinjektiot (2 x 0,9 mg) ja kolmantena päivänä radiojodikapselin. (Wirlander 2019).

Kokokehokuvaus tehdään noin viikon päästä radiojodihoidosta kotiuttamisen jälkeen (Mäenpää 2013, Wirlander 2018). Gammakuvasta nähdään hoidon kohdentuminen ja pesäkkeiden sijainnista saadaan tarkka kolmiulotteinen käsitys yksifotoniemissiotomografian ja tietokonetomografian yhdistelmällä (SPET-TT) (Mäenpää 2014). Sen tarkoituksena on osoittaa ne kohdat elimistöstä, johon radiojodi on hakeutunut ja saada täten käsitys taudin levinneisyydestä (Mäenpää 2014, Mäenpää 2015). Radiojodihoidon jälkeinen kuvantaminen osoittaa taudin todellisen levinneisyyden, esimerkiksi keuhkoetäpesäkkeet sekä mikroskooppiset imusolmuke-etäpesäkkeet, joita ei muilla keinoilla saada esille (Sihvo ym. 2019). Keuhkoetäpesäkkeet voivat Mäenpään ja Välimäen (2010) mukaan olla hyvin herkkiä radiojodille ja jopa levinnyt tauti voi parantua.

Jodikertymä voi paljastaa myös kilpirauhassyövän mikroskooppisen leviämisen, vaikka se sitä ei pystyisi pelkällä tietokonetomografialla (TT) havaitsemaan. SPET-TT-tutkimus antaa tärkeää tietoa etäpesäkkeiden sijainnista paikallishoitoa ajatellen, mutta radiojodin kertyminen ei aina välttämättä tarkoita, että potilas hyötyisi siitä hoidollisesti. Samalla potilaalla etäpesäkkeet eivät myöskään välttämättä kerää radiojodia samalla tavalla, tämän vuoksi tarvitaan huolellinen vastearviointi

esimerkiksi TT-kuvauksilla ja stimuloidun tyreoglobuliinin määrittämisellä. (Mäenpää 2013.) Joskus kertymän kohdalta löytyy myös tietokonetomografiassa näkyvä etäpesäke, jonka kirurgi voi poistaa (Mäenpää 2013). Tyroksiinihoitoa tulee jatkaa heti etäpesäkkeen poiston jälkeen (Schalin-Jäntti 2013a). Mikäli radiojodihoidon jälkeen tehtävien tutkimusten perusteella on oletettavissa, että kaikki syöpäkudos on saatu poistettua, on uuden syövän löytyminen harvinaista (Sciuto ym. 2009).

Aiemmin tietokonetomografiatutkimukset tuli tehdä ilman varjoainetta, koska sen sisältämä jodi sitoutui voimakkaasti kudoksiin ja heikensi täten radiojodilla tehtävän levinneisyystutkimuksen tulosta (Mäenpää 2013). Nykyisten suonensisäisten varjoaineiden sisältämä jodi poistuu elimistöstä 4–8 viikossa, eikä sen antaminen tämän hetkisen tiedon mukaan vaikuta leikkauksenjälkeiseen radiojodihoidon suunnitteluun (Haugen ym. 2016) Jos tiedetään varmasti, että radiojodihoito uusitaan, ei varjoainetta käytetä (Wirlander 2019).

Radiojodihoidolla voidaan varmentaa seerumin tyreoglobuliinimäärittäisiin perustuvaa potilaan myöhempää seurantaa (Mäenpää ym. 2009, Mäenpää ym. 2013, Mäenpää 2014). Papillaarisessa ja follikulaarisessa kilpirauhassyövässä radiojodihoitoa saaneiden potilaiden hoitovasteen arviointi tehdään 8-12 kuukauden jälkeen (Mäenpää 2014). Suomessa kilpirauhassyöpäpotilaan seuranta räätälöidään kuitenkin yksilöllisesti (Schalin-Jäntti 2013a), ja hoitava lääkäri tekee päätöksen siitä, kuinka usein potilasta seurataan. Useimmiten seurantakäynti on kerran vuodessa (Mäenpää ym. 2007, Mäenpää ym. 2009, Schalin-Jäntti 2013a, Mäenpää 2014, Hakala 2016).

Säännöllisillä seurantakäynneillä syövän mahdollista uusimista on helpompi seurata laboratoriotutkimuksella, tällöin tarkistetaan, että tyroksiiniannos on kohdallaan eli mittaamattoman matala tai entisellä tasolla (Mäenpää ym. 2007, Mäenpää ym. 2009, Schalin-Jäntti 2013, Mäenpää 2014, Hakala 2016) ja kaulan palpaatiolöydös sekä ultraäänitutkimus ovat normaaleja (Schalin-Jäntti 2013a). Potilaiden jatko seuranta riippuu radiojodihoidolla saavutetusta hoitotuloksesta (Mäenpää & Välimäki 2010).

Jos kilpirauhassyöpäpotilas on ensimmäisen vuoden seurannan jälkeen tautivapaa, siirtyy hän endokrinologin seurantaan (Schalin-Jäntti 2013a, Wirlander 2019). Schalin-Jäntti (2013a) suosittelee, että hyvän ennusteen potilaita seurataan viisi vuotta erikoissairaanhoidossa ja follikulaarisesta kilpirauhassyöpästä sairastavia seitsemän vuotta, jonka jälkeen parantuneiksi katsotut potilaat siirrettäisiin seurattavaksi perusterveydenhuoltoon. Kaikilla perusterveydenhuoltoon siirtyvillä potilailla pitäisi olla

käytössään tällöin tavanomainen tyroksiiniannos. Koska tyroksiiniresepti täytyy uusida joka tapauksessa kerran vuodessa, on samassa yhteydessä vaivatonta tutkia potilaan kilpirauhasarvot ja tyreoglobuliiniarvo sekä tunnustella hänen kaulansa. (Schalin-Jäntti 2013a).

Tämän hetkisen tiedon mukaan potilaat eivät saisi olla jatkuvassa subkliinisessä hypertyreoosissa (Schalin-Jäntti 2013a), ja koska kyseessä on syövästä parantuneen potilaan hoito, ei potilaalla ei saisi olla hänen elämänlaatuaan haittaavia hypotyreosin oireita. (Mäenpää & Välimäki 2010, Schalin-Jäntti 2013a). Jatkuva hypotyreooosi saattaa aiheuttaa kardiovaskulaarisia haittoja, kuten vasemman kammion paksuuntumista ja alttiutta eteisvärinälle (Biondi ym. 2000, Toft 2001, Schalin-Jäntti 2013a). Usein käytännön kliinisessä työssä joudutaan kuitenkin kompromissina tyytymään suurempiin TSH-pitoisuuksiin iäkkäämmillä tai sydäntauteja sairastavilla potilailla (Mäenpää & Välimäki 2010, Schalin-Jäntti 2013a). Jos hypertyreoosi jatkuu kymmeniä vuosia, voi se altistaa menopausin ohittaneet naiset osteoporoosille (Heemstra ym. 2006, Schalin-Jäntti 2013a).

Schalin-Jäntin (2013) mukaan erikoissairaanhoidossa olisi hyvä laatia seurantakortti helpottamaan kilpirauhassyöpöpotilaiden jatkoseurantaa avopuolella. Kontrollikäynneillä määritetään seerumin tyreoglobuliinipitoisuus, palpoidaan potilaan kaula huolellisesti ja otetaan verikokeet oikean tyroksiiniannoksen varmistamiseksi. Mikäli seerumin tyreoglobuliinitaso laskee ja jos kaulan ultraäänitutkimuksessa ei näy merkkejä syövän uusiutumisesta, jatketaan pelkkää seurantaa (Mäenpää 2014). Ultraäänitutkimus tehdään 2–3 vuoden välein. (Schalin-Jäntti 2013.)

Kasvaimen uusimista on syytä epäillä, jos tyreoglobuliinipitoisuus tulee seurannan aikana mitattavaksi tai se suurenee aikaisemmasta (Schalin-Jäntti 2013a), mitattavissa oleva seerumin tyreoglobuliinipitoisuus paljastaa sen, että potilaalla on jäljellä kilpirauhas- tai kilpirauhassyöpökudosta, sillä ainoastaan kilpirauhasolut tuottavat tyreoglobuliinia (Mäenpää & Välimäki 2010). Koholla oleva potilaan tyreoglobuliinitaso on uuden radiojodihoiton aihe, koska se voi kertoa esimerkiksi syövän etäpesäkkeistä keuhkoissa (Mäenpää ym. 2002). Toista radiojodihoitoa tulisi harkita kuitenkin vasta, kun seerumin tyreoglobuliini on 12–24 kuukauden seurannan jälkeen nousussa (Mäenpää 2014).

Jos potilaan seerumin tyreoglobuliinipitoisuus nousee tai kaulan imusolmukkeesta ohutneulanäytteellä löytyy varmistettu etäpesäke (Schalin-Jäntti 2013a) tai keuhkokuvassa näkyy muutoksia – keuhkokuva on hyvä ottaa aina seurantojen yhteydessä – (Soppi 2013) ja on epäily syövän leviämisestä, tulee potilas

lähettää takaisin erikoissairaanhoidon. Toisin sanoen, jos tauti uusii endokrinologin seurannan aikana, lähettää endokrinologi potilaan uudestaan syöpätautien poliklinikalle ja potilaan hoito, tutkimukset ja seuranta tapahtuvat siellä (Wirlander 2019). Jatkotutkimukset toteutetaan syöpätautien poliklinikalta käsin, potilaalle tehdään muun muassa radiojodikartoitus ja tyreoglobuliinimittauksia rhTSH- pistosten jälkeen (Pelttari ym. 2007, Välimäki 2008, Mäenpää & Välimäki 2010, Mäenpää ym. 2013).

Radiojodin hyöty on niin vahva, että monissa maissa, kuten Suomessa, ollut käytäntönä antaa radiojodihoito aina kun papillaarinen tai follikulaarinen kilpirauhassyöpä ylittää läpimitaltaan yhden senttimetrin (Mäenpää ym. 2013). Satunnaistetuissa tutkimuksissa on onnistuttu löytämään pienin tehokas ablaatiohoidossa käytettävä radiojodin aktiivisuus (Mäenpää ym. 2008, Mallick ym. 2012, Schlumberger ym. 2012) ja etäpesäkkeitä lähettäneen karsinooman hoidossa radiojodia käytetään niin kauan kuin siitä on osoitettua hyötyä ja kokonaisaktiivisuus jää alle riskirajan (33 GBq eli 900 mCi). Koska radiojodihoitoja toistettaessa edenneen syövän kyky kerätä radiojodia lopulta häviää, etsitään tällä hetkellä sellaisia lääkkeitä, jotka vaikuttaisivat tämän herkkyyden palauttamiseen (Mäenpää 2015). Peräkkäin annetuista hidoista on harvoin hyötyä, jos niiden kokonaisannos on yli 18,5 GBq eli 500 mCi) (Mäenpää 2013).

Keskisuuren riskin potilailla radiojodihoidon käyttöaiheet ovat vielä epäselviä (Mäenpää 2013). Mäenpään (2015) mukaan seuranta tulisi jatkaa ilman radiojodihoitoa potilailla, joiden kasvain kuuluu histologisesti keskisuuren riskin ryhmään ja joiden seerumin tyreoglobuliini on mitattavissa, mutta korkeintaan 2 µg/l. Ablation jälkeen vähän koholla olevaa seerumin tyreoglobuliinia (alle 2 µg/l) kannattaa vain seurata. Uusi radiojodihoito ei ole tarpeen, koska radiojodihoito saattaa lisätä sekundaarisyövän vaaraa (Pazini 2006, Mäenpää & Välimäki 2010) Mäenpää (2013) ja muita mahdollisia terveyshaittoja, ja koska radiojodihoidon teho on osoitettu (se pidentää elinaikaa ja tauditonta elinaikaa) vain suuren riskin papillaarisessa tai follikulaarisessa syövässä (läpimitta yli 4 cm, kasvua ympäröiviin rakenteisiin, paikallisia imusolmuke-etäpesäkkeitä tai veriteitse levinneitä etäpesäkkeitä) (Sacks ym. 2010).

Jos on tiedossa tai epäillään, että potilaalla on syöpäkudosta jäljellä, seuranta tulisi jatkaa erikoissairaanhoidossa ainakin kymmenen vuotta (Pelttari ym. 2007, Välimäki 2008, Mäenpää & Välimäki 2010 Mäenpää ym. 2013), mahdollisesti läpi elämän. Tämän potilasryhmän uusiutumiseriski tulisi myös arvioida säännöllisesti, ja tyrokseeniannosta voidaan vähentää, jos sen riskiluokitus muuttuu

jossain vaiheessa pienen riskin -potilasryhmäksi. (Schalin-Jäntti 2013a.) Mäenpään & Välimäen (2010) ja Mäenpään (2013) mukaan Suomen nykyinen käytäntö jakaa kilpirauhassyöpäpotilaat kolmeen ryhmään (tautivapaat, mahdollisesti syöpää sairastavat ja varmuudella syöpää sairastavat) on viimeaikaisten tulosten mukaan oikea. Suuren riskin ryhmään kuuluvan potilaan hoitopäätös on yksilöllinen ja tulevaisuudessa tarvitaankin yksilöllisiä riskitekijämalleja ja entistä herkempiä molekyylipatologisia menetelmiä, joiden avulla voidaan erottaa ja tunnistaa aggressiiviset syöpämuodot ja ei-aggressiiviset kilpirauhassyövät toisistaan (Mäenpää 2015).

Retrospektiivisen tutkimusnäytön (Sacks ym. 2010) mukaan muissa kuin ja suuren riskin papillaarisessa tai follikulaarisessa syövässä potilasryhmissä tulokset radiojodin hyödystä ovat olleet ristiriitaisia, ja metastasoinut, erilaistunut kilpirauhassyöpä voi pysyä uinuvana ja stabiilina vuosia, koska hyvin erilaistuneet solut ovat käyttäytymiseltään rauhallisempia, eli ne eivät esimerkiksi leviä välttämättä kovin nopeasti ympäröiviin kudoksiin. (Kouri & Tenhunen 2013). Esimerkiksi Pelttarin (2012) väitöskirjatutkimuksen mukaan 10,3 % kilpirauhassyöpäpotilaista tauti uusi 16 vuoden seurannassa ja valtaosa (84,3 %) uusiutumista todetaan kymmenen vuoden sisällä primaarihoidosta. Tähän ryhmään kuuluu yli 80 % potilaista (Mäenpää & Välimäki 2010) ja tälle potilasryhmälle tyroksiini toimii ainoastaan korvaushoitona eikä TSH-suppressiosta ole hyötyä (Pacini ym. 2009). Seurannassa kilpirauhassyövän etäpesäkkeitä voi kuitenkin löytyä kaiken ikäisiltä (Mazzaferrri & Kloos 2001) ja suurin osa näistä löydetään ensimmäisten kolmen vuoden aikana, mutta niitä voi löytyä vasta kymmenien vuosien kuluttuakin (Mäenpää & Välimäki 2010, Pelttari 2012).

Ristiriitainen tutkimusnäyttö, ja se, että radiojodihoidon hyötyä ei ole osoitettu paikallista, 11–20 mm:n papillaarisen tai follikulaarisen kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan syövän uusiutumisen eikä elinajan suhteen, ja papillaarisen sekä follikulaarisen kilpirauhassyövän kohtalaisen suuri ilmaantuvuus ja pieni kuolleisuus aiheuttavat sen, että niiden seuranta kuormittaa terveydenhuoltojärjestelmää (Mäenpää & Välimäki 2010, Mäenpää 2015) ovat syitä siihen, minkä vuoksi Mäenpään & Tenhusen (2012) mukaan olisi suuri tarve satunnaistetulle, etenevälle tutkimukselle radiojodin hyödystä muiden kuin ja suuren riskin papillaarisen tai follikulaarisen kilpirauhassyövän hoitona erilaistuneessa kilpirauhassyövässä. Satunnaistetun tutkimuksen tekeminen voi tosin viedä jopa vuosikymmeniä kilpirauhassyövän hitaan uusiutumisten ilmenemisen vuoksi (Mäenpää 2014). Edelleen tietoisuus siitä, että radiojodihoito saattaa lisätä sekundaarisyövän vaaraa (Pacini 2006, Mäenpää & Välimäki 2010), on vaikuttanut ajatukseen

siitä, että Mäenpään (2014) mielestä siihen, että radiojodin käyttö ablaatiassa tulee jatkossa mitä todennäköisimmin vähenemään satunnaistettujen tutkimusten ja patologian tarkentumisen myötä.

Nämä edellä mainitut seikat ovat myös syynä siihen, että Mäenpään (2013) mielestä radiojodihoidon uudelleen arviointi on nykyisessä lääketieteellisessä ympäristössä tarpeen. Tämä Mäenpään (2013) ehdottama hallittu hoitokriteerien muuttaminen johtikin siihen, että Suomessa käynnistettiin vuonna 2015 kansallinen RAILESS -tutkimus, jossa kontrolloidusti vähennetään radiojodihoitoja suomalaisessa hoitoympäristössä (Mäenpää 2015).

RAILESS -tutkimuksessa potilaat eivät saa leikkauksen jälkeistä radiojodihoitoa, vaan heitä seurataan kolmen kuukauden välein (kuten radiojodihoidon jälkeen) ja annetaan tarvittaessa radiojodihoito. RAILESS -tutkimusohjelman päästäkseen potilaiden täytyy täyttää seuraavat kriteerit: Potilaalta on leikattu kilpirauhassyöpä ja kasvaimen koon on täytynyt olla  $\leq 1$  cm. Lisäksi kasvain ei ole saanut kasvaa kilpirauhaskapselin läpi ja siinä ei ole saanut olla verisuoni-invaasiota. (Wirlander 2019). Seerumin tyreoglobuliinin tulee olla kahden kuukauden sisällä leikkauksesta  $< 0.2 \mu\text{g/l}$  ( $< 0.5 \mu\text{g/l}$ ) tai laskusuuntainen ja  $< 0.2 \mu\text{g/l}$  eikä tyreoglobuliinin vasta-aineita saa olla todettu. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma on tautivapaa elinaika ja sen toissijaisia päätetapahtumia myöhennetty radiojodihoito ilman syövän uusintaa ja syövän uusinta. (Mäenpää 2015).

### 3 RADIOJODIREFRAKTAARI KILPIRAUHASSYÖPÄ

Metastasoituneen kilpirauhassyövän hoitovaihtoehtoja ovat leikkaus ja radiojodihoito (Lapela 2015) ja valtaosa erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavista potilaista paranee standardihoidolla, johon kuuluu kirurginen hoito, radiojodihoito ja TSH-suppressio (Busaidy & Cabanillas 2011, Cabanillas ym. 2011, Dadu & Cabanillas 2012). Metastasoituneen kilpirauhassyövän 10-vuotisennuste on 85 % (Brose 2014a) ja radiojodihoito on usein parantava hoito, varsinkin nuoremmilla potilailla, joilla on pieniä metastaaseja (Durante ym. 2006, Dadu & Cabanillas 2012, Schmidt ym. 2017). Tämä potilasjoukko edustaa edennyttä tautia sairastavista noin yhtä kolmasosaa. Kahdella kolmasosalla potilaista tauti on usein edennyt ja huonosti erilaistunut. Nämä potilaat ovat yleensä iäkkäitä, heillä on isoja etäpesäkkeitä ja PET/CT-kuvauksessa kasvainsolukko kerää runsaasti 18-fluorideoxyglukoosia. (Schmidt ym. 2017.)

Metastasoituneessa papillaarisessa tai follikulaarisessa kilpirauhassyövässä radiojodilla on ennusteellista merkitystä (Mäenpää 2014). Niistä potilaista, joille radiojodia kertyy, on kymmenen vuoden kuluttua elossa 60 % ja niistä potilaista, joille radiojodi ei kerry, vain 10 % on elossa kymmenen vuoden kuluttua (Durante ym. 2006) ja radiojodin vastaanottokyvyn menetys on yhteydessä potilaan huonoon ennusteeseen (Mäenpää & Välimäki 2010). Niillä potilailla, jotka eivät saa radiojodihoidolle hoitovastetta, elossaoloajan ennuste on vain kolmesta viiteen vuoteen (Durante ym. 2006, Schlumberger ym. 2014) ja elossaoloajan kymmenvuotisennustekin on alle 10 %. Tällä potilasjoukolla radiojodihoidolla saavutetaan taudin stabiloitumista ja osittaisia vasteita, mutta harvoin paranemista (Schmidt ym. 2017.) Jos potilasta ei voida leikata ja radiojodi ei enää tehoa, olivat hoitovaihtoehdot vähäiset ennen vuotta 2014 (Lapela 2015).

Koska monilla potilailla tauti on indolentti ja kasvain on stabiili tai kasvaa hitaasti (Dadu & Cabanillas 2012, Lapela 2015) ja vähäoireinen pitkään (Lapela 2015), ja tyroosikinaasihoitoihin liittyy korkea haittavaikutusprofiili (Dadu & Cabanillas 2012), on tärkeää mutta haasteellista tunnistaa sellainen potilasryhmä, joka hyötyy systeemihoidosta. Tämän vuoksi potilasvalinta on olennainen seikka harkittaessa systeemihoidoa (Lapela 2015) ja vain sellaiset potilaat, joiden tauti progredioi, tai on oireinen, tulisi hoitaa systeemihoidolla (Busaidy & Cabanillas 2011, Brose 2014b, Cabanillas ym. 2016).



### 3.1 Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän määrittelyä

Käsite ”radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä” on jouduttu määrittelemään uudestaan, koska siihen on tullut uusia lääkehoitoja. Schlumbergerin ja kumppaneiden (2014) mielestä se potilasryhmä, joka ei saa radiojodille vastetta, on juuri se, jolla on selkeä lääkehoidon tarve ja jonka tauti tulisi luokitella radiojodirefraktaariksi kilpirauhassyöväksi. Durante kumppaneineen (2006) määrittelee käsitteen ”radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä” siten, että silloin kun erilaistuneen kilpirauhassyövän metastaasit (yksi tai useampi leesioista) eivät enää lataa jodia tai progredioivat leesiot eivät enää lataa jodia. Useimmat määritelmät sisällyttävät radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän määritelmään myös sellaiset potilaat, jotka ovat saaneet enemmän kuin 600mCi radiojodia, koska tämä potilasryhmä ei näytä hyötyvän toistetuista radiojodihoidoista (Durante ym. 2006).

Schlumberger kollegoineen (2014) määrittelee käsitteen ”radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä” siten, että kun hoito radioaktiivisella jodilla ei enää tehoa, tauti muuttuu radioaktiiviselle jodille refraktoriseksi tai sille resistentiksi kilpirauhaskarsinoomaksi. Cabanillas ja kollegat (2016) näkevät systeemilääkityksen aloittamisen aiheelliseksi silloin, kun erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastava potilas on jo käynyt läpi kaikki saatavilla olevat hoitovaihtoehdot ja potilaalla on jokin seuraavista taudin esiintymistä: 1) ”kliinisesti merkittävä tauti” ja tauti on todistettavasti edennyt 2) oireinen kasvaintaakka jota ei voi hoitaa paikallishoidoilla tai muilla lääketieteellisillä hoidoilla 3) Kasvain uhkaa vitalitoimintoja ja sitä ei voi hoitaa paikallishoidoilla.

Schmidt kumppaneineen (2017) määrittelee radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän seuraavasti: 1) etäpesäkkeinen tauti joka ei lataa jodia ensimmäisellä hoitokerralla 2) tauti, jossa jodin latauskyky menetetään, vaikka kudos on aikaisemmin todistettavasti ladannut jodia 3) osa leesioista lataa jodia mutta osa ei 4) etäpesäkkeinen tauti, joka etenee huolimatta leesioiden kyvystä ladata jodia, 5) se, että potilas ei saavuta täydellistä hoitovastetta saamastaan  $\geq 600$  mCi:n jodin radioaktiivisuudesta huolimatta 6) leesioiden lataavat runsaasti 18-fluorideoxyglukoosia PET/CT-kuvauksessa ja 7) puutteellinen tai tekemättä jäänyt kilpirauhasen poistoleikkaus. Jos kilpirauhasta ei ole poistettu, ei yleensä anneta radiojodiakaan, ja tällaiset potilaat tulisi myös luokitella radiojodirefraktaareiksi potilaiksi (Schmidt ym. 2017.)

Suomen kirurgiyhdistys (Sky) määrittelee radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän lääkehoidon siten, että lääkehoidon aloitusta voidaan harkita potilaalle, 1) jolla on radiojodia keräämättömiä, hänen vointiaan uhkaavia leesioita tai 2) jolla on sellaisia kuvantamisella todennettuja, radiojodia kerääviä leesioita, jotka radiojodihoidosta huolimatta etenevät tai 3) jos syöpä ei ole paikallishoidoilla (leikkaus tai sädehoito) hallittavissa tai 4) jos potilas on oireinen tai 5) jos hänen tautitaakkansa on merkittävä. Sky:n kansallisen hoitosuosituksen mukaisesti lääkehoitoa ei välttämättä tarvita, jos potilaalla on eteneviä, mutta oireettomia metastaaseja. Pelkkä seerumin tyreoglobuliinin nousu ei ole sekään itsenäisenä oireena ole riittävä kriteeri aloittaa lääkehoitoa. Huomioitavaa lisäksi on, että lääkehoito ei poissulje paikallishoitoja, esimerkiksi luustometastaasien sädehoitoa tai leikkausta. (Sky:n lausunto 2017.)

Radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä on harvinainen tautientiteetti, sitä tavataan vain neljästä viiteen tapausta vuodessa miljoonaa ihmistä kohden (Schmidt ym. 2017). Brosen (2014a) mukaan 5–15 % potilaista kehittää radiojodirefraktaarin taudin. Näiden potilaiden elossaoloajan mediaani on 2,5–3,5 vuotta ja tämä on selkeästi se potilasryhmä, joka hyötyy systeemihoidosta (Brose 2014a.) Tässä pro gradu -tutkielmassa käsite ”radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä” käsitetään samalla tavalla kuin on määritelty DECISION- ja SELECT -tutkimuksissa (Brose ym. 2014a, Schlumberger ym. 2015).

### **3.2 Radiojodirefraktaarin potilaan hoito**

Sytotoksisista kemoterapioista ei ole osoitettu hyötyä radiojodirefraktaariin kilpirauhassyövän hoidossa (Shimaoka ym. 1985, Williams ym. 1986, Busaidy & Cabanillas 2011, Lapela 2015) ja solunsalpaajia ei enää käytetä lääkehoitona etäpesäkkeisessä tai metastasoineessa radiojodia lataamattomassa kilpirauhassyövässä (Busaidy & Cabanillas 2012), koska sillä on saatu vain pienelle osalle potilaista lyhytkestoisia vasteita ja hoito on ollut lähinnä oireiden lievitystä (Busaidy & Cabanillas 2012, Lapela 2015).

Dadun & Cabannillaksen (2012) mukaan radiojodirefraktaarin potilaan hoito tulisi jakaa kolmeen osaan: 1) seuranta yhdistettynä etenevän taudin tarkkailuun, 2) metastasoituneen taudin keuhko-, luusto-, maksa- ja aivometastaasien paikallishoitoihin ja 3) systeemihoidoon. Cabannillaksen ja kumppaneiden (2016) mielestä paikallishoitoja pitäisi harkita potilaille, joilla tauti etenee, ja täten viivästyttää systeemihoidon aloittamista. Lapelan mielestä (2015) oireisessa, ison kasvaintaakan omaavassa, nopeasti

etenevässä taudissa systeemihoidolle on paikkansa, mutta oireettomassa ja hitaasti etenevässä taudissa uusien lääkevalmisteiden hyöty–haitta -suhde saattaa jäädä negatiiviseksi.

Useita tyrosiinikinaaseja estävät sorafenibi ja lenvatinibi soveltuvat radiojodiin reagoimattoman kilpirauhassyövän hoidoksi (Joensuu 2015). Niitä käytetään, kun paikallishoidot ja radiojodi eivät enää tehoa (Sihvo ym. 2019). Ne myös pidentävät potilaan tautivapaata aikaa merkitsevästi, mutta ne eivät ole osoittaneet tehoaan potilaiden kokonaiselossaoloajan suhteen ja valitettavasti potilaat kehittävät niillekin jossain vaiheessa resistenssin (Cabanillas ym. 2016).

### **3.3 Radiorefraktaarin kilpirauhassyövän lääkkeet**

Tällä hetkellä läkehoidot kehittyvät voimakkaasti siten, että edetään useimmille potilaille sopivista yleislääkkeistä kohti yksilöllisempiä valmisteita. Potilaskohtaisesti räätälöity täsmälääke huomioi muun muassa perimän sekä parannettavan sairauden luonteen ja kulkutavan. Tällaisia ovat jo monet reuma- ja syöpälääkkeet. (Lääketeollisuus ry. 2017.)

Edenneen kilpirauhassyövän hoidossa on tapahtunut valtavasti edistystä viime vuosina, koska uusia tyrosiinikinaasi-inhibiittoreita on tullut markkinoille potilaiden käytettäväksi (Cabanillas ym. 2016, Sihvo ym. 2019). Tyrosiinikinaasin estäjät ovat osoittautuneet tehokkaiksi ja varsin hyvin siedetyiksi syöpälääkkeiksi, ja niillä hoidetaan menestyksellisesti jo monia sellaisiakin syöpiä, joiden hoidossa tulokset tavanomaisilla solunsalpaajilla ovat jääneet vaatimattomiksi. Hoitovasteet saattavat parhaimmillaan kestää monia vuosia, ja joskus syövän etenemisen takia jo varsin huonokuntoisetkin potilaat voivat vielä hyötyä huomattavasti hoidon aloittamisesta. (Joensuu 2012.)

Ennen vuotta 2014 radiojodirefraktaariin kilpirauhassyöpään ei ollut tehonsa osoittanutta lääkehoitoa, mutta vuonna 2014 Suomessa (ja EU:ssa) myönnettiin radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän hoitoon myyntilupa ja käyttöaihe oraaliselle multikinaasi-inhibiittorille, sorafenibille (Nexavar®) ja vuonna 2015 lenvatinibille (Lenvima®) (EMA 2015). Niiden myyntiluvan perusteena on ollut ja niiden teho on osoitettu kahdessa laajassa satunnaistetussa vaiheen kolme tutkimuksessa.

Ensimmäisenä julkaistu tutkimus oli Lancet Oncologyssä DECISION -tutkimus sorafenibista: ”Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer:

A randomised, double-blind, phase 3 trial” (Brose ym. 2014a) ja toinen erilaistunutta, radiojodiresistenttiä kilpirauhassyöpää sairastavia potilaita sisältävä tutkimus oli The New England Journal of Medicinessä julkaistu satunnaistettu vaiheen kolme SELECT -tutkimus lenvatinibista radiojodille resistentin kilpirauhassyövän hoidossa: ”a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with <sup>131</sup>I-refractory differentiated thyroid cancer” (Schlumberger ym. 2014).

DECISION- ja SELECT -tutkimuksissa ensisijaisina päätetapahtumina oli etenemisvapaa elinaika (PFS) ja toissijaisena päätetapahtumana muun muassa hoitovaste (ORR) (Lapela 2015). Potilailla oli ei-leikattava, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen radiojodirefraktaari erilaistunut kilpirauhassyöpä. SELECT -tutkimuksen potilasaineisto on lähes identtinen DECISION -tutkimuksen kanssa ja molemmat julkaistiin myös samana vuonna vielä Journal of Clinical Oncologyssä.

Sekä sorafenibi ja lenvatinibi ovat suun kautta otettavia multikinaasi-inhibiittoreita. Multikinaasi-inhibiittorit vaikuttavat hidastamalla syöpäsolujen kasvuvauhtia ja estämällä veren pääsyä kasvaimen soluihin. Veri kasvaimessa ylläpitää syöpäsolujen kasvua (Cabanillas ym. 2011, Bono & Elonen 2013, Nexavar® -valmisteyhteenveto 2018, Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018) Tämä tarkoittaa sitä, että sorafenibi ja lenvatinibi estävät tyrosiinikinaaseiksi kutsuttujen entsyymien toimintaa. Näitä entsyymejä voi olla syöpäsolujen tietyissä reseptoreissa (esimerkiksi VEGF-, FGFR- ja RET-reseptoreissa), missä ne aktivoivat useita prosesseja, kuten solun jakautumista ja uusien verisuonten kasvamista (Nexavar® -valmisteyhteenveto 2018). Estämällä näitä tyrosiinikinaasientsyymejä myös lenvatinibi voi estää uusien verisuonten muodostumisen ja siten pysäyttää syöpäsolujen kasvuun tarvittavan veren virtauksen, jolloin niiden kasvu vähenee (EMA/487404/2018).

Tyrosiinikinaasiestäjien merkittäviä haittavaikutuksia ovat muun muassa erilaiset iho-oireet, ripuli, uupumus, verenpaineen nousu, pahoinvointi, ja muutokset verenkuvassa (Brose ym. 2014b, Walko & Grande 2014, Brose ym. 2014a Brose ym.2014b, Schlumberger ym. 2015). Flahertyn ja Brosen (2009) mukaan on kasvava tarve ymmärtää sorafenibin haittavaikutusten ja kliinisen hyödyn suhdetta. Haittavaikutusten yleisyys ja vaikeusaste vaihtelevat ja riippuvat lääkevalmisteesta, mutta ovat hallittavissa hyvän potilasohjauksen, aktiivisen hoidon ja tarvittaessa annosmuutosten avulla (Brose ym. 2014, Walko & Grande 2014, Lapela 2015.) Annosta pienentämällä voidaan usein lievittää haittavaikutuksia tai poistaa ne kokonaan (Brose ym. 2014b, Walko & Grande 2014). Elimistö saattaa

myös ajan saatossa tottua tyrosiinikinaasiestäjien aiheuttamiin haittavaikutuksiin, ja toisaalta potilaat oppivat myös hoitojen edetessä ehkäisemään paremmin haittavaikutuksia. Usein tämän jälkeen lääkitys voidaan jälleen palauttaa samaan keskeyttämisen aikaansaaneeseen annokseen, eikä haittavaikutuksia välttämättä tule enää lainkaan (Javanainen 2016). Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpään käytettävillä lääkevalmisteilla on kuvattu myös vakavia henkeä uhkaavia haittavaikutuksia, jotka hoitavan henkilökunnan on tärkeä tuntea ja tunnistaa. (Lapela 2015, Cabanillas ym. 2016).

Uusi lääkevalmiste voidaan tuoda markkinoille vasta, kun sillä on alaa valvovien viranomaisten myöntämä myyntilupa (DRA Consulting Oy 2016). Jotta uudet lääkehoidot voidaan ottaa osaksi potilaan hoitoa, tulee niiden läpäistä useita kliinisiä lääketutkimuksia, joissa niiden teho sekä turvallisuus tulee osoittaa ja saadakseensa valmisteelleen myyntiluvan, lääkeyrityksen on osoitettava, että lääke on tarkoituksenmukainen, tehokas, turvallinen ja laadukas (Lääketeollisuus ry. 2017). Myyntilupaa varten lääkkeen teho, turvallisuus ja laatu on osoitettava erilaisin tutkimuksin sekä dokumentoitava standardoidusti. (DRA Consulting Oy 2016.) DECISION- ja SELECT -tutkimuksissa osoitettiin molempien lääkevalmisteiden, sorafenibin ja lenvatinibin teho siten, että ne molemmat pidentävät merkittävästi potilaan tautivapaata elossaoloaika (Brose ym. 2014, Schlumberger ym. 2015) ja SELECT -tutkimuksen alaryhmäanalyysissä voitiin lenvatinibilla osoittaa tilastollinen merkitsevyys yli 65-vuotiaiden kokonaiselossaoloajan osalta (Schlumberger ym. 2015).

DRA Consultingin Oy (2016) mukaan on ensiarvoisen tärkeää, että nämä tutkimukset tehdään alusta alkaen niin, että ne voidaan sellaisenaan hyödyntää myyntilupahakemuksessa. Tutkimustyö ja seuranta eivät pääty myyntiluvan myöntämiseen, vaan säädeltyjä toimenpiteitä vaaditaan myös tämän jälkeen. Jos lääkkeen riski-hyötysuhteessa havaitaan muutoksia, myyntiluvan haltijan tulee ryhtyä tarpeellisiin toimenpiteisiin, ja ylimääräiset markkinoilta poisvedot ja toimituskatkokset vältetään, kun lääkkeen ylläpitovaiheen säädökset tunnetaan ja niitä noudatetaan huolella. (DRA Consulting Oy 2016.)

Lääkkeen hyötyjen on oltava suurempia kuin siihen liittyvien riskien. Hyöty-riskisuhde vaihtelee sen mukaan, millaista vaivaa tai sairautta lääke hoitaa. (Lääketeollisuus ry. 2017.) Myyntiluvan voimassaolon ehtona on positiivinen hyöty-haittasuhde (DRA Consulting Oy 2016). Lääkevasteissa on suuria potilaskohtaisia eroja, yksilöiden väliset erot ovat eri lääkkeille vaihtelevat ja useiden muiden tekijöiden merkitystä ei vielä tunneta. Syynä potilaiden erilaisiin lääkevasteisiin voi olla potilaan ikä, genetiikka, oheissairaudet ja muu lääkitys, jotka voivat vaikuttaa lääkkeiden tehoon ja siedettävyyteen

Myös erot sairauksien syntymekanismeissa tai vaikeusasteessa voivat vaikuttaa lääkkeitä saataviin hoitovasteisiin. (Neuvonen 2017.) Hoitovasteen perusteellinen kliininen ja tarvittavien tutkimusten avulla toteutettu seuranta, annoksen säätäminen vasteen ja tarvittaessa lääkityksen vaihtaminen tai väliaikainen lopettaminen estävät lääkehaittojen kehittymistä (Neuvonen 2013).

Sorafenibia ja lenvatinibia on radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän lisäksi tutkittu muidenkin syöpien yhteydessä, esimerkiksi sorafenibilla (Nexavar®) on myyntilupa ja käyttöaihe sekä maksa- ja munuaissyövässä ja lenvatinibilla maksasyövässä ja (Kispalyx®) -nimisenä sillä on myyntilupa munuaissyövän toisen linjan hoitona kombinaationa everolimuusin (Afinitor®) kanssa. Suomessa lenvatinibi on rajoitetusti peruskorvattava ja sorafenibi on erityiskorvattava valmiste (Sihvo ym. 2019).

### **3.4 Radiorefraktaarin kilpirauhassyövän lääkkeiden annostus ja antotapa**

Syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin tulee valvoa sorafenibihoitoa (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018) ja sellaisen terveydenhuollon ammattilaisen, jolla on kokemusta syöpähoidoista, tulee aloittaa ja valvoa lenvatinibihoitoa (Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018). Lääkitys tulee valita aina yksilöllisesti taudin luonteen, potilaan voinnin ja perussairauksien mukaan, kullakin lääkkeellä on omat haittavaikutuksensa ja riskinsä, jotka tulee huomioon lääkityksen valinnassa. Myös potilaan oma mielipide on tärkeää ottaa lääkityksen valinnassa aina huomioon, usein se liittyy lääkkeen annostelutapaan ja mahdollisiin haittavaikutuksiin (Kaikki syövästä 2019.)

Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus on muuttanut potilaan kokonaishoitoa muun muassa siihen tulleen lääkehoidon käyttöönoton, niiden annostelun ja antotavan, oikean ja turvallisen käytön sekä erityisesti niiden mahdollisesti aiheuttamien haittavaikutusten osalta. Lääkkeiden teho edellyttää, että eston kohteina olevilla kinaaseilla on keskeinen osuus kasvaimen synnyssä ja etenemisessä (Joensuu 2012). Sairastuneet ovat yksilöitä, ja siksi myös hoito valitaan yksilöllisesti. Tämän vuoksi uuden lääkkeen valintaan vaikuttaa se, miten pitkään edellistä lääkettä on käytetty, millainen hoitovaste sillä on ollut ja millaisia haittavaikutuksia se on aiheuttanut, sama lääkitys saattaa menettää toisten kohdalla tehonsa ja saattaa auttaa toisia pitkään. Syytä tähän ei tiedetä (Javanainen 2016). Lisäksi hankinnaisen lääkeresistenssin kehittyminen hoidon aikana on tavallista (Joensuu 2012).

Sorafenibin valmisteyhteenvedon mukainen annostus on 400 mg kaksi kertaa päivässä (yhteensä 800 mg vuorokaudessa) ja tabletit tulee niellä vesilasillisen kanssa ilman ruokaa tai kohtalaisesti rasvaa sisältävän ruoan yhteydessä. Rasvainen ruoka vähentää sorafenibin imeytymistä jopa 30 % verrattuna paastotilanteeseen. Jos potilas aikoo nauttia runsaasti rasvaa sisältävän aterian, sorafenibitabletit on syytä ottaa vähintään tunti ennen tai kaksi tuntia aterian jälkeen vesilasillisen kera. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018.) Lenvatinibin vuorokausiannostelu on 24 mg päivässä ruoan kanssa tai ilman (Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018).

Toisin kuin sorafenibilla, ruoka ei vaikuta lenvatinibin imeytymisen määrään mutta se hidastaa lääkeaineen imeytymistä. Kapseli niellään vesilasillisen kera. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen eikä ota sitä 12 tunnin sisällä, annos jätetään väliin ja seuraava annos otetaan tavalliseen ottamisaikaan. (Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018.)

### **3.5 Radiorefraktaarin kilpirauhassyövän lääkkeiden annostuksen säätäminen**

Jos sorafenibihoitoa saavalla potilaalla epäillään hoidon aiheuttamia haittavaikutuksia, saattaa haittavaikutusten hoitaminen edellyttää sorafenibihoidon annoksen pienentämistä tai sen väliaikaista keskeyttämistä. Jos maksa- tai edennytty munuaissyöpää sairastavan potilaan annosta täytyy pienentää, pienennetään se kahteen 200 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa. Jos taas erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan sorafenibiannosta täytyy pienentää, toteutetaan se siten, että annos on 600 mg vuorokaudessa (kaksi 200 mg:n tablettia ja yksi 200 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa). Jos annosta on välttämätöntä pienentää edelleen, pienennetään se kahteen 200 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa ja se voidaan edelleen pienentää yhteen 200 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa. Ei-hematologisten haittavaikutusten parannuttua voidaan sorafenibiannosta suurentaa. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018.) Yleensä sorafenibihoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä on kliinistä hyötyä ja jos lääkkeen haittavaikutukset ovat hyväksyttäviä eivätkä estä sen käyttöä.

Lenvatinibin vuorokausiannosta säädetään tarvittaessa annosta ja toksisuutta koskevan erillisen hallintasuunnitelman mukaisesti. Hoitoa on jatkettava niin kauan, kuin kliinistä hyötyä havaitaan tai kunnes esiintyy toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. Lievät tai keskivaikeat (asteen yksi ja kaksi) haittavaikutukset eivät yleensä vaadi lenvatinibihoidon lopettamista, elleivät ne ole sietämättömiä potilaalle niiden optimaalisesta hoidosta huolimatta. Asteen kolme (keskivaikeat) tai sietämättömät

haittavaikutukset edellyttävät lenvatinibihoidon keskeyttämistä siihen saakka, kunnes ne lieventyvät tai häviävät, minkä jälkeen hoitoa tulee jatkaa pienennetyllä annoksella erillisen suosituksen mukaisesti. Lenvatinibin haittavaikutusten hallinta saattaa vaatia lenvatinibihoidon annoksen muuttamista, keskeyttämistä tai lopettamista. (Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018.)

Jos hengenvaarallisia (asteen neljä) haittavaikutuksia esiintyy, on lenvatinibihoito lopetettava, lukuun ottamatta niitä tapauksia, joissa poikkeavien laboratorioarvojen ei katsota aiheuttavan hengenvaaraa. Nämä haittavaikutukset tulee hoitaa asteen kolme haittavaikutuksena. (Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018.)

### **3.6 Radiorefraktaarin kilpirauhassyövän lääkkeiden haittavaikutukset**

Lääketieteellisen hoidon haittavaikutus määritellään terveydenhuollon ammattihenkilön ohjauksessa annettuun hoitoon tai ammattihenkilön suorittamaan toimenpiteeseen liittyväksi ei-toivotuksi seuraamukseksi, joka aiheuttaa normaaliin hoitoon verrattuna objektiivista lääketieteellistä haittaa potilaalle, hoidon keston pidentymistä ja/tai lisääntyneitä hoitokustannuksia (THL 2018). Lääketieteellisen hoidon haittavaikutus voidaan käsittää myös hoitomenetelmään liittyvänä ei-toivottuna vaikutuksena, joka aiheuttaa konkreettista lääketieteellistä haittaa potilaalle, hoidon keston pidentymistä tai lisääntyneitä hoitokustannuksia verrattuna normaaliin hoitoon (Stakes 2007, Fimea 2010, PVK 2017, THL 2018). Lääkkeiden haittavaikutukset aiheuttavat merkittäviä kustannuksia terveydenhuoltojärjestelmälle (Neuvonen 2017).

Lääkkeen haittavaikutus tarkoittaa lääkevalmisteen aiheuttama haitallista ja tahatonta vaikutusta, joka esiintyy ihmisillä sairauden ehkäisyyn, taudin määritykseen tai hoitoon tai elintoimintojen palauttamiseen, korjaamiseen tai muuntamiseen tavanomaisesti käytettyjen annosten yhteydessä. (Stakes 2007, Fimea 2010, PVK 2017, THL 2018). Haittavaikutuksia voi olla kaikilla lääkkeillä, eikä vakavien haittavaikutusten esiintymistä kyetä estämään kokonaan. Potilaan seurannassa lääkityksen tarve tulee arvioida riittävän usein, ja huonosti yhteensopivat ja tarpeettomat lääkkeet lopetetaan. (Neuvonen 2013.)

Tiedot uuden lääkkeen haittavaikutuksista ovat vielä rajallisia sen tullessa markkinoille, koska kliinisissä lääketutkimuksissa on parhaimmillaankin vain tuhansia potilaita (sic! Lääketietoa Fimeasta 2017) ja haittavaikutusten todellinen määrä saattaa esiintyä tilastoissa aliarvioituna, koska kliinisissä



lääketutkimuksissa on yleensä valikoitu potilasjoukko erityisen tarkkoilla poissulkukriteereillä. (Neuvonen 2013).

Lääkkeiden haittavaikutusten luokittelussa käytetään yleisesti MedDRA -luokittelujärjestelmää (Taulukko1). Myös sorafenibin ja lenvatinibin valmisteyhteenvetoissa on käytetty sitä. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018, Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018). MedDRA on lyhenne sanoista Medical Dictionary for Regulatory Activities, joka tarkoittaa kaupallista lääketieteellisten termien luokittelujärjestelmää. Euroopan lääkevirasto (EMA) käyttää lääkevalmisteiden haittavaikutusten luokittelussa MedDRA -luokittelujärjestelmää (Fimea 2007). Siinä ilmoitetaan lääkkeen haittavaikutusten kohdistuminen eri elinjärjestelmiin niiden esiintymistiheyden mukaan. Luokat ovat: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kliinisissä lääketutkimuksissa arvioidaan sekä hoidon tehoa että haittoja ja ne kirjataan yleensä NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, usein, kuten tässä pro gradu -tutkielmassakin, käytetään pelkkää lyhennettä CTCAE ilman NCI-etuliitettä) -kriteeristön mukaisesti, missä raportoidaan haitta- ja sen vaikeusaste (Koivunen ym. 2016). Molempien radiorefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan lääkkeiden valmisteyhteenvetoissa käytetyt haittavaikutusten asteet perustuvat CTCAE - kriteeristöön, ja niissä haittavaikutukset ilmoitetaan niiden vakavuusasteen mukaan yhdestä viiteen. Esimerkiksi asteen yksi haittavaikutus tarkoittaa hyvin lievää lääkkeen aiheuttamaa haittaa potilaalle, kun taas asteen viisi haittavaikutus on vakava, kuolemaan johtanut haittavaikutus. Toksisuus luokitellaan lieväksi (aste 1), keskivaikeaksi (aste 2), vaikeaksi (aste 3) tai hengenvaaralliseksi (aste 4), tiettyine parametreineen kulloisenkin elinjärjestelmäluokan mukaan. Kuolemaa (aste 5) käytetään joissakin kriteereissä kuvaamaan fataalisuutta. Kriteeristö antaa yleensä täsmällisen kuvan tutkimuslääkeaineen tavallisimmista haittavaikutuksista, mutta kun vertaillaan kahta erityyppistä hoitoa voi ilmetä ongelmia, koska monet (NCI)-CTCAE-kriteeristöön kerättävät haittavaikutukset, esimerkiksi laboratorioarvojen poikkeavuudet saattavat olla sellaisia, etteivät ne huononna potilaiden elämänlaatua. (Koivunen ym. 2016.)

Myynnissä olevien lääkkeiden haittavaikutuksia seurataan tarkkaan, ja valmistajat vetävät hyvin herkästi tuotteensa pois markkinoilta ja tutkimus ja kehitystyö lopetetaan, jos on pieniäkin viitteitä siitä, että kehitteillä oleva lääkeaine voi aiheuttaa syöpää (Pukkala ym. 2006). Lääketurvatoiminta on edellytys

lääkkeen käytölle (DRA Consulting Oy 2016). Fimea valvoo ja toteuttaa lääketurvatoimintaa kansallisesti sekä osana EU:n viranomaisverkostoa. (Fimea 2019). Lääkevalmisteen turvallisuutta seurataan tarkasti myyntilupaa edeltävissä kliinisissä tutkimuksissa ja sen jälkeen lääkkeen koko elinkaaren ajan (DRA Consulting Oy 2016).

Myyntiluvan haltijan on seurattava myyntiluvan saaneen lääkkeen turvallisuutta, potilailta ja lääkäreiltä saatujen haittavaikutusilmoitusten perusteella ja seuraamalla paikallisia ja maailmanlaajuisia tieteellisiä julkaisuja (DRA Consulting Oy 2016) ja myyntiluvan haltija rekisteröi saamansa haittavaikutusilmoitukset ja toimittaa ne säännöllisesti Fimeaan. Viranomaiset ja lääkealan toimijat toteuttavat lääketurvatoimintaa esimerkiksi haittavaikutusseurannan ja riskienhallintatoimien kautta (Fimea 2019.)

Haittavaikutusten yleisyys kliinisissä lääketutkimuksissa ei välttämättä kerro lääkkeen todellista haittavaikutusriskiä, koska niissä on yleensä tarkoilla poissulkukriteereillä valikoitu potilasjoukko. Tästä syystä on täysin mahdollista, että esimerkiksi haittavaikutuksille alttiit potilaat voivat jäädä pois tutkittavien joukosta. Kliinisessä potilastyössä ja valikoitumattomassa potilasjoukossa ja hoitotilanteessa haittavaikutukset saattavatkin olla paljon yleisempiä kuin kliinisissä lääketutkimuksissa, koska valikoitumattomien potilaiden oheissairauksilla, korkealla iällä, lääkeinteraktioilla, hoitomyöntyvyydellä ja poikkeavilla perintötekijöillä sekä runsaalla alkoholin käytöllä on suuri merkitys haittavaikutusreaktioiden esiintymiseen. (Neuvonen 2013.)

Valikoimattomassa potilasaineistossa osa lääkkeiden haittavaikutuksista ilmenee vasta pidemmän ajan kuluessa, joten kuukausien tai muutaman vuodentakaan kestoiset kliiniset tutkimukset tai käyttökokemukset eivät aina paljasta niitä (Neuvonen 2013). Harvinaisemmat haitat ja usein myös yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa tulevat esiin vasta lääkkeen käytön laajetessa valikoitumattomiin potilaisiin, joilla on useampia sairauksia ja muita samanaikaisia lääkityksiä. (sic! Lääketietoa Fimeasta 2017). Vakavien haittavaikutusten kehittymistä voi vähentää myös se, että kliinisissä lääketutkimuksissa tutkimuspotilaita seurataan tiheästi ja poikkeavien laboratoriotulosten tai ensioireiden ilmetessä lääkitys lopetetaan nopeasti. (Neuvonen 2013.)

Jokaisella kliinisellä erikoisalalla käytetään sellaisia lääkkeitä, joilla on jokseenkin pieni turvallisuusmarginaali ja mitä vakavammasta sairaudesta on kyse, sitä suurempaan lääkehoitoon

liittyvään haittavaikutusriskiin joudutaan myöntymään. Tällöin on erityisen tärkeää lääkehoitoon liittyvään hyöty–haittasuhteen huolellinen arvioiminen. Tämä ei silti estä pitkäaikaistakaan lääkkeen käyttämistä, jos valmisteesta on potilaalle selvästi enemmän hyötyä kuin haittaa. (Neuvonen 2013.)

Lääkkeiden farmakokinetiikka on iäkkäillä usein erilainen kuin nuoremmissa ikäryhmissä, ja vanhukset saavat lääkkeistä herkemmin haittavaikutuksia. Lääkeyhteisvaikutukset ja lääkehaitat ovat tavallisimpia iäkkäillä naispotilailla. (Neuvonen 2013.) Esimerkiksi lenvatinibi-valmisteyhteenvedon (2018) mukaan lenvatinibilla hoidetut maksasyöpäpotilaat, jotka ovat  $\geq 75$ -vuotiaita, rodultaan valkoisia tai sukupuoleltaan naisia tai joiden maksan vajaatoiminta on pahempi lähtötilanteessa (Child-Pugh A-pisteet 6 verrattuna pisteisiin 5), näyttäisi olevan alentunut sietokyky lenvatinibille. Lääkkeitä valitessa tulee huomioida niiden annostuksessa sekä hoidon seurannassa potilaan ikä, sukupuoli, paino ja pituus, ja muu lääkitys, jotta haittavaikutusriskiä voidaan vähentää. Myös potilaan lääkeanamneesilla ja elintoimintojen poikkeavuuksilla saattaa olla merkitystä haittavaikutusten syntyyn. (Neuvonen 2013.)

Potilaalle tulee kertoa haittavaikutusten oireista. Käytännössä tämä tapahtuu lääkärin ja potilaan välisessä hoitoneuvottelussa, ja haittavaikutuksia ja tämän jälkeen niiden ehkäisyä, hallintaa ja hoitoa käydään tarkemmin läpi hoitajan antamassa potilasohjauksessa (Wirlander 2018). Tällöin potilasta ohjataan kuvailemalla haittavaikutusten oireita, jotta hän kykenee tarkkailemaan niiden mahdollista esiintymistä päivittäisessä arjessaan (Walko & Grande 2014). Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että ohjausta antavan hoitohenkilökunnan tulee tuntee uusien lääkkeiden käyttöaiheet, oikea annostelu ja antotapa sekä niiden haittavaikutukset, ja ohjata potilasta mahdollisia haittavaikutusten oireita havaitessaan ottamaan heti yhteyttä häntä hoitavaan tahoon (Wirlander 2018).

DECISION- ja SELECT -tutkimuksissa osoitettiin molempien lääkevalmisteiden, sorafenibin ja lenvatinibin haittavaikutuksien olevan samankaltaisia, esimerkkeinä verenpaineen nousu, käsi–jalka -oireyhtymä (HFSR), ripuli, ihottuma, uupumus, painonlasku ja suutulehdus. (Cabanillas ym. 2016). Alla esitetyt sorafenibin ja lenvatinibin tunnetut haittavaikutukset on esitetty satunnaisessa järjestyksessä, eikä niiden yleisyyden mukaan, koska osa esitetyistä haittavaikutuksista molemmille tyroosikinaasivalmisteille samankaltaisia, mutta ne eroavat yleisyytensä mukaan toisistaan. Lisäksi lääkevalmisteiden haittavaikutukset myös poikkeavat toisistaan jonkin verran.

Tyroosikinaasi-inhibiittorien aiheuttamista haittavaikutuksista on käytännön kliinisessä työssä tehty havainto, että ne lievittyvät tai loppuvat kokonaan keskeytettäessä tai lopetettaessa lääkehoito, toisin kuin esimerkiksi jotkut mTOR-inhibiittorit joskus, joiden haittavaikutukset saattavat jäädä pysyviksi, vaikka lääkkeen käyttö lopetettaisiinkin kokonaan. Yleensä ottaen ja eroistaan huolimatta tyrosiinkinaasi-inhibiittoreiden haittavaikutukset ovat kuitenkin helposti hallittavissa ja hoidettavissa (Bellmunt ym. 2011, Brose 2014, Lapela 2015).

### **3.6.1 Iho-oireet**

Sorafenibin yleisimpiä ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia ovat infektiot, palmoplantaarinen erytrodytesia eli käsi-jalka-oireyhtymä (hand-foot-syndrome, HFSR), ihottuma (joka esiintyy papulaarisena tai eryteematyypisenä tulehduksena raajoissa tai vartalon alueella (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018)), yleensä ensimmäisten kuuden hoitoviikon aikana, ja hyvin usein jo kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Ratainin ja kumppaneiden (2006) sekä Escudierin ja kollegoiden (2007) tekemissä munuaissyöpätutkimuksissa HFSR:n esiintyvyys tasoittuu ensimmäisen kahden hoitosyklin aikana 40 % potilaista. (Ratain ym. 2006, Escudier ym. 2007) ja on huomattava, puolen vuoden jälkeen suurimmalla osalla sorafenibihoitoa saavista potilaista, HFSR ja ihottuma eivät esiinny enää niin vakavina. Mitä kauemmin hoito kestää, sitä paremmin potilas sietää sitä (Flaherty & Brose 2009, Javanainen 2016).

Kaikkien sorafenibin aiheuttamien eri ihottumatyyppien pahenemista voidaan ennaltaehkäistä jo ennen hoidon aloittamista käyttämällä ihoa pehmittävää voidetta (Brose ym 2014b) ja sen rasvaamista erityisesti ureapitoisella voiteella (Walko & Grande 2014). Potilasohjaus on avainasemassa potilaan omahoidon toteuttamisessa (Brose ym 2014b, Walko & Grande 2014).

### **3.6.2 Korkea verenpaine**

Sekä sorafenibin että lenvatinibin yleisimpiä haittavaikutuksia on verenpaineen nousu (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018, Lenvima®-valmisteyhteenveto 2018). Sorafenibin valmisteyhteenvedon (2018) mukaan sorafenibihoitoa saaneilla potilailla on todettu hypertonian ilmaantuvuuden suurenemista ja hypertonian esiintyminen MedDRA -luokittelujärjestelmän mukaan hyvin yleistä. Käytännössä se tarkoittaa sitä, että kyseisen haittavaikutuksen ilmaantuvuuden yleisyys, joka on raportoitu useammasta

kliinisestä lääketutkimuksesta tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on enemmän kuin yksi kymmenestä.

Sorafenibin valmisteyhteenvedon (2018) mukaan hypertonia oli yleensä lievää tai keskivaikeaa, ja se ilmaantui varhain hoidon aikana ja oli hoidettavissa tavanomaisilla verenpainelääkkeillä. Edelleen sen mukaan potilaan verenpaine tulee mitata säännöllisesti, ensimmäisen kuuden hoitoviikon aikana viikoittain, ja sen jälkeen aina vastaanottokäyntien yhteydessä. Tarvittaessa potilaita on hoidettava Käypä hoito -suositusta noudattaen. Jos potilaalle ilmaantuu vaikea tai pysyvä hypertonia tai hypertensiivinen kriisi asianmukaisesta verenpainelääkityksestä huolimatta, on harkittava sorafenibihoidon lopettamista kokonaan. (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018).

Lenvatinibihoidetuilla, erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla verenpaineen nousua esiintyy 68.6 %, ja niillä potilailla, joilla oli hypertensio jo ennen lenvatinibihoidon aloitusta, esiintyi enemmän asteen kolme ja neljä hypertensiota, proteinuriaa, ripulia ja kuivumista. Hypertensio oli yksi yleisimmistä annoksen pienentämiseen johtaneista haittavaikutuksista ( $\geq 5\%$  potilaista). Lisäksi erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla esiintyi muun muassa kuivumisen, hypotension, keuhkoembolian, pahanlaatuisen pleuraeffuusion, eteisvärinän ja maha-suolikanavan (vatsakipu, ripuli, oksentelu) haittavaikutusten kaltaisia vakavia tapauksia. Lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu myös esimerkiksi aortan dissekatioiden kaltaisia vakavia, huonossa hoitotasapainossa olevan hypertension aiheuttamia komplikaatioita. (Lenvima®- valmisteyhteenvedo 2018).

Erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden SELECT-tutkimuksessa (Shlumberger ym. 2015) silloin, kun termi ”hypertensio” käsitetään hypertensiona, hypertensiivisenä kriisinä, diastolisen verenpaineen nousuna ja verenpaineen nousuna, raportoitiin hypertensioita 72,8 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 16 %:lla lumelääkeryhmässä. Hypertension alkamista edeltävän ajan mediaani oli 16 päivää. Vähintään asteen kolme hypertensiota (tämä sisältää yhden asteen neljä haittavaikutuksen) esiintyi 44,4 %:lla lenvatinibiryhmässä ja 3,8 % lumelääkehoitoa saaneilla. Suurin osa haittavaikutuksista hävisi tai lieveni, kun hoito keskeytettiin tai annostelua pienennettiin. Potilaista 1,1 % lopetti lenvatinibihoidon hypertension takia (Lenvima®- valmisteyhteenvedo 2018).

Kun lenvatinibia tutkittiin vaiheen kolme REFLECT-tutkimuksessa (Kudo ym. 2018) (potilailla tuli olla ei-resekoitavissa oleva hepatosellulaarinen karsinoma), oli siinä käsite ”hypertensio” laajennettu

käsittämään hypertension, hypertensiivisen kriisin, diastolisen verenpaineen nousun, ortostaattisen hypertension ja verenpaineen nousun, hypertensiota raportoitiin esiintyvän maksasyöpäpotilailla 44,5 %:lla potilaista verrattuna lenvatinibihoidetuihin erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden 72,8 %:iin.

Asteen kolme hypertensiota esiintyi 23,5 %:lla. Mediaaniaika oireiden alkuun oli 26 päivää, ja suurin osa hypertensio-tapauksista oli palautuvia annoksen keskeytyksen (3,6 %) tai pienennyksen (3,4 %) jälkeen. Hypertensio oli yksi niistä lenvatinibihoidon haittavaikutuksista, jotka yleisimmin aiheuttivat annoksen muuttamisen ( $\geq 5$  %:lla potilaista). Yksi tutkittava (0,2 %) lopetti lenvatinibihoidon hypertension takia. (Kudo ym. 2018, Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018).

REFLECT-tutkimuksessa (Kudo ym. 2018) tavallisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (joita ilmenee  $\geq 30$ %:lla potilaista) ovat hypertensio (44 %) ja se oli yksi niistä lenvatinibihoidon haittavaikutuksista, jotka yleisimmin aiheuttivat annoksen muuttamisen ( $\geq 5$  %:lla potilaista). Lisäksi lenvatinibin valmisteyhteenvedon (2018) mukaan potilas sillä saattaa tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa ja hänen tulee ottaa viipymättä yhteys lääkäriin, jos hän havaitsee seuraavia haittavaikutusoireita: puutuneisuus tai heikkous kehon toisella puolella, voimakas päänsärky, kouristuskohtaus, sekavuus, puhumisvaikeudet, näkömuutokset tai huimaus, sillä nämä voivat olla merkkejä aivohalvauksesta, aivoverenvuodosta tai voimakkaan verenpaineen nousun aiheuttamista aivo-oireista (Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018).

Lenvatinibin valmisteyhteenvedossa (2018) todetaan, että potilaiden verenpaineen on oltava hyvin hallinnassa ennen lenvatinibihoitoa, ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana. Jos potilaalla tiedetään olevan verenpainetta, potilasta on hoidettava vakiintuneella verenpainelääkeannoksella vähintään yhden viikon ajan ennen lenvatinibihoitoa. Hypertension varhainen havaitseminen ja tehokas hoito ovat tärkeitä, jotta lenvatinibihoidon keskeytysten ja annostuksen pienennysten tarve voidaan minimoida. Verenpainelääkitys on aloitettava niin pian kuin verenpaineen nousu on varmistettu, ja sen hoidosta on erillinen hoito-ohje. (Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018.) Käytännössä verenpaineen mittaustapa ja -tekniikka ohjataan hoitajavastaanoton yhteydessä (Wirlander 2019). Verenpaine tulee mitata, kun lenvatinibihoitoa on kulunut yksi viikko, ja sen jälkeen kahden viikon välein ensimmäisen kahden kuukauden ajan, ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa. (Lenvima®- valmisteyhteenveto 2018.)

Force ja kumppanit (2007) esittävät, että haittavaikutuksena verenpaineen nousu olisi tyrosiinikinaasi-inhibiittoreihin ja muihin angiogeneesi- inhibiittoreihin liittyvä luokkavaikutus, kuten esimerkiksi juuri sorafenibin, sunitinibin ja bevasitumabin. Walko & Grande (2014) yhtyvät Forcen ja kumppaneiden (2007) ajatukseen ja toteavat, että eri tyrosiinikinaasi-inhibiittoritutkimuksissa (sekä positiivisissa että negatiivisissa) esiin tulleet haittavaikutukset ovat johdonmukaisesti samanlaisia kuin muilla sorafenibin kaltaisilla lääkkeillä. Lääkehoitoon liittyvät haittavaikutukset saattavat vaikuttaa merkittävästi potilaan kokemaan elämänlaatuun, kuten esimerkiksi potilaiden eriaistiset iho-ongelmat, erilaiset vatsavaivat ja uupumus, joita on raportoitu tutkimuksista ja kliinisestä käytöstä. (Walko & Grande 2014.) Lenvatinibin valmisteyhteenvedon (2018) mukaan samanlaisia haittavaikutuksia havaittiin erilaistuneen kilpirauhas- ja maksasyöpäpotilaiden kliinisissä tutkimuksissa.

### ***3.6.3 Ylävatsavaivat, närästys ja ripuli***

Ylävatsavaivat, närästys ja ripuli liitetään usein sorafenibihoitoon (Walko & Grande 2014) ja sorafenibin valmisteyhteenvedon (2018) mukaan puolestaan MedDRA -haittavaikutusluokituksessa yleisoireissa ja antopaikassa todettavissa haitoissa vatsavaivat on esitetty hyvin yleisinä haittoina, ja pääsääntöisesti kipuna, ja ne ovat väsymys, kipu, mukaan lukien kipu suussa, vatsassa, luissa, kasvaimessa sekä päänsärky. Närästys käsitetään ruokatorven refluksisairautena. (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018). Lisäksi melko harvinaisena haittavaikutuksena, vatsan alueen kipuna esitetään sellainen vatsakipu, jonka syynä on haimatulehdus, sappirakon tai sappitiehyiden tulehdus ja harvinaisena haittavaikutuksena tulehdus maksassa, mikä voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, vatsan alueen kipua ja keltaisuutta (lääkkeen indusoima hepatiitti). (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018.)

Lenvatinibin valmisteyhteenvedon (2018) mukaan maha-suolikanavan kipu ja vatsakipu käsittävät seuraavat hyvin yleisenä esiintyvät oireet: vatsavaivat, vatsakivun, alavatsakivun, ylävatsakivun, vatsan arkuuden, keskiylävatsavaivat ja maha-suolikanavan kivun. Ylävatsan vasemmalla puolella tuntuva kova kipu, johon saattaa liittyä kuumetta, vilunväreitä, pahoinvointia ja oksentelua (pernainfarkti) on melko harvinainen lenvatinibin haittavaikutus. Maha-suolikanavan toksisuutta on hoidettava aktiivisesti munuaisten toiminnan heikkenemisen tai vajaatoiminnan riskin vähentämiseksi. (Lenvima®-valmisteyhteenvedo 2018.)

Sorafenibihoidossa oleville potilaille ylävatsakipu saattaa aiheuttaa ruokahalun menetystä ja johtaa syömättömyyteen ja tästä johtuen ajan saatossa potilaan painon laskuun. Yleensä närästys johtuu refluksitaudista ja esiintyy asteen yksi ja kaksi usein sorafenibihoidetuilla potilailla. Närästyksen hoito on yleisesti samankaltaista riippumatta kasvaimen tyypistä ja sitä voidaan hoitaa vähäkuittisella ruokavaliolla, sorafenibiannoksen ajoittamisella aina ennen ateriala, ja käyttämällä probiootteja ja ruoansulatusta nopeuttavia entsyymejä. Jos näistä ei ole apua, voidaan potilaalle kokeilla protonipumppuinhibiittoreita ja sukralfaattisuspensiota, joita käytetään mahahaavan hoitoon ja jotka tehoavat myös ruokatorven refluksitautiin. Nykyisin on vahvaa näyttöä siitä, että protonipumppuinhibiittori on tehokkaampi kuin sukralfaatti, jolla on paikkansa raskaana olevien naisten närästyslääkkeenä. (Brose ym. 2014b.)

Sorafenibihoidetuilla potilailla ripuli esiintyy useimmin asteen yksi ja kaksi ripulina. Se esiintyy yleensä maksa ja munuaissyöpäpotilailla heti hoidon alussa, ensimmäisen kahdeksan hoitoviikon aikana. (Brose ym. 2014b.) TARGET-munuaissyöpätutkimuksessa ripulia esiintyi heti hoidon alussa (ensimmäisen kuukauden aikana) ja ensimmäisten hoitosyklien aikana (23 %, 23 %, 29 % ja 39 %) sykleissä yksi, kaksi, kolme ja neljä (Escudier ym. 2006).

Kilpirauhassyöpäpotilailla ripuli esiintyy usein maksa- ja munuaissyöpäpotilaita myöhemmin, vasta noin kolmen–neljän hoitokuukauden jälkeen. Heillä ripulin ilmeneminen on hitaampaa ja potilaan mahdolliset huonot ravitsemustottumukset saattavat vaikeuttaa sitä, ja ripuli saattaa jäädä sittemmin pysyväksi (Brose ym. 2014b.) Kirjoittajien kliiniseen kokemukseen perustuen on havaittu, että ripulia esiintyy aika ajoin (noin kahtena–kolmena päivänä viikossa) suurimmalla osalla (80 %) potilaista riippumatta kasvaimen tyypistä (maksa-, munuais- tai erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastava potilas) Maksasyöpää sairastavilla potilailla esiintyy ripulia kuitenkin huomattavasti useammin, jopa 1020 kertaa päivässä (5 %) potilaista. (Julkaisematon kirjoittajien data). Jos maksasyöpäpotilaalla on samanaikainen disaccharide lactose -lääkitys maksasyövän aiheuttaman aivovaurion (hepatoenkefaliitti) hoitoon, saattaa se aiheuttaa muitakin ruoansulatuskanavan häiriöitä ja voi mahdollisesti olla tämän potilasryhmän ripulin syynä. Hoitamattomalla ripulilla voi olla vakaviakin seurauksia, kuten elimistön kuivuminen ja elektrolyytitasapainon häiriöt ja lisäksi sillä on eittämätön merkitys potilaan elämänlaadun kannalta ja kykynsä kestää syöplälääkitys. (Brose ym. 2014b.)



Ripulia on raportoitu lenvatinibihoitoa saavilla potilailla usein, etenkin hoidon alkuvaiheessa. Lenvatinibin vaiheen kolme myyntiluvan perusteena olevassa SELECT-tutkimuksessa erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla ripulia raportoitiin 67,4 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista (9,2 %:lla aste  $\geq 3$ ) ja 16,8 %:lla lumelääkeryhmän potilaista (joilla ei asteen  $\geq 3$  tapahtumia raportoitu). (Schlumberger ym. 2015.) Lenvatinibin valmisteyhteenvedon (2018) mukaan maksasyöpätutkimuksessa (Kudo ym. 2018) ripulia raportoitiin 38,7 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista (4,2 %:lla aste  $\geq 3$ ). Ripulin lääketieteellinen hoito tulee aloittaa ripeästi ja ennen hoidon keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä elimistön kuivumisen välttämiseksi. Lenvatinibihoito on lopetettava tapauksissa, joissa asteen neljä ripuli jatkuu lääketieteellisestä hoidosta huolimatta. Vaikka ripuli, pahoinvointi ja oksentelu ovat hyvin yleisiä haittavaikutuksia, ne voivat muuttua vakaviksi, ja potilasta kehoitetaan ottamaan viipymättä yhteys lääkäriin, jos ne aiheuttavat kuivumista, koska tällöin ne voivat johtaa munuaisten vajaatoimintaan, joka vaatii aina kiireellistä hoitoa. Ripulia voi esiintyä koko lenvatinibihoidon ajan ja siitä johtuva painon lasku yleensä kumuloituu ajan myötä. (Lenvima®-valmisteyhteenvedo 2018).

### ***3.6.4 Maha-suolikanavan puhkeaminen ja fistelin muodostus***

Gastrointestinaalikanavan perforaatio on sorafenibin harvinainen haittavaikutus, jota on raportoitu alle 1 %:lla sorafenibihoitoa saaneista potilaista (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018). Fistelin muodostumista on kuvattu < 1 % maksa- ja munuaissyöpätutkimuksissa sorafenibihoitoa saaneista potilaista, ja se esiintyi useammin sellaisilla potilailla, joille oli aiemmin tehty kirurgisia operaatioita tai jotka olivat saaneet sädehoitoa vatsan alueelle (Brose 2014b). Nexavar®-valmisteyhteenvedon (2018) mukaan on myös kuvattu tapahtumia, joissa gastrointestinaalikanavan perforaatio ei ole liittynyt ilmeiseen intra-abnominiaaliseen tuumoriin, ja tällaisissa tapauksessa sorafenibihoito tulee keskeyttää.

Lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu mahasuolikanavan puhkeamisia ja fisteleitä, ja riski niiden esiintymiseen lisääntyy, jos potilaalla oli ollut aikaisemmin samalle alueelle leikkaus tai sädehoito. Hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen maha-suolikanavan puhkeaman tai fistelin tapauksessa. (Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018.)

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla voi olla tavallista suurempi fistelien kehittymisen riski. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen on havaittu myös maha-suolikanavan ulkopuolisten fistelien

muodostumista tai suurentumista (esim. henkitorvessa, henki- ja ruokatorven välillä, ruokatorvessa, ihossa, naisten sukupuolielimissä). Myös ilmarintaa on raportoitu, ja sen yhteydessä on saattanut joskus esiintyä selkeää näyttöä bronkopleuraalisesta fistelistä. Kasvaimen regression tai nekroosin yhteydessä on joskus raportoitu fisteleitä ja ilmarintaa. Aiempi leikkaus- ja sädehoito saattavat olla myötävaikuttavia riskitekijöitä. Myös keuhkometastaasit saattavat lisätä ilmarinnan riskiä. Pahlenemisen välttämiseksi lenvatinibihoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on fisteli, ja lenvatinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla havaitaan fisteli, joka on yhteydessä ruokatorveen, henkitorveen tai keuhkoputkiin, tai mikä tahansa asteen neljä fisteli lenvatinibihoidon keskeyttämisestä tai annoksen pienentämisestä muiden tapahtumien hoidon yhteydessä on rajallisesti tietoa, mutta pahentumista on joissakin tapauksissa havaittu, minkä vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.)

### **3.6.5 Verenvuoto**

Sorafenibihoito saattaa nostaa potilaan verenvuotoriskiä. Jos mikä tahansa vuototapahtuma edellyttää hoitotoimenpiteitä, on suositeltavaa harkita sorafenibihoidon lopettamista kokonaan. Osalla potilaista on todettu jonkin verran vuototapahtumia tai INR-arvon (International Normalised Ratio) nousua samanaikaisen varfariinin käytön aikana. Sorafenibihoitoa saavien potilaiden protrombiini- ja INR-arvojen mahdollisia muutoksia ja kliinisiä vuotoja on syytä seurata niillä potilailla, jotka käyttävät varfariinia tai fenprokumonia yhtäaikaaisesti. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018.) Lisäksi Nexavar®-valmisteyhteenvedon (2018) tautikohtaisissa varoituksessa erilaistuneen kilpirauhassyövän osalta todetaan, että mahdollisen verenvuotoriskin vuoksi on ennen sorafenibin antamista hoidettava paikallisesti henkitorvi-, keuhkoputki ja ruokatorvi-infiltraatit.

Sorafenibilla ei ole tehty haavan paranemiseen kohdistettuja tutkimuksia. Varmuuden vuoksi suositellaan sorafenibihoidon väliaikaista keskeytystä, jos potilas joutuu suureen leikkaukseen. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018.) Sorafenibin puoliintumisaikaa (25–48 tuntia) käytetään joskus apuna arvioidessa sitä, kuinka paljon aikaisemmin sorafenibi täytyy lopettaa ennen tiedossa olevaa leikkausta (Wirlander 2018). Siitä, milloin sorafenibihoitoa voi jatkaa suuren leikkauksen jälkeen, on vain vähän kliinistä kokemusta, siksi päätöksen sorafenibihoidon uudellelleen aloittamisesta on syytä perustua kliiniseen arvioon siitä, onko leikkaushaava parantunut riittävästi. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018.) Brose ja kumppanit (2014b) huomauttavat, että vastoin yhdysvaltalaisen valmisteyhteenvedon mukaista (Nexavar prescription information) suosituksia he eivät ole lopettaneet

sorafenibihoitoa potilailtaan ennen leikkauksia (esimerkiksi hätäleikkaus) ja he eivät siltikään ole havainneet mitään normaalista poikkeavaa haavan paranemisen suhteen (Brose ym. 2014b).

Lenvatinibi saattaa vaikuttaa negatiivisesti haavojen paranemisprosessiin, kuten muutkin saman luokan lääkeaineet. Kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt ja markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia kasvaimeen liittyviä verenvuotoja, mukaan lukien kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia. Myyntiluvan perusteena olevassa vaiheen kolme SELECT-tutkimuksessa (Shlumberger ym. 2015) verenvuotoa raportoitiin 34,9 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista ja 18,3 %:lla lumelääkeryhmässä, ja niillä potilailla, jotka ovat saaneet lenvatinibihoitoa, on raportoitu myös vakavaa verenvuotoa. Lenvatinibihoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa näillä potilailla olla tarpeen. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.)

Joillakin aivometastaasipotilailla on raportoitu kuolemaan johtanutta kallonsisäistä verenvuotoa, mutta kaikilla kallonsisäiseen verenvuotoon menehtyneillä lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla ei ole ollut aivometastaaseja. Yhteensä 1108:sta lenvatinibihoitoa saaneesta potilaasta kolmella potilaalla (0,3 %) esiintyi asteen neljä verenvuotoa ja viidellä potilaalla asteen viisi veren vuotoa, mukaan lukien kallon sisäisen kasvaimen verenvuotoa, valtimoverenvuotoa, veriyskää ja kasvaimen verenvuotoa. Verenvuotoa muualla kuin aivoissa (esim. henkitorvessa, vatsaontelossa, keuhkoissa) on myös raportoitu. Yhdellä maksasyöpäpotilaalla on raportoitu kuolemaan johtanut maksakasvaimen verenvuototapaus ja maksakirroosipotilaille on tehtävä ruokatorven suonikohjujen seulonta ja annettava vakiohoitoa ennen lenvatinibihoidon aloittamista. Lenvatinibihoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen verenvuototapauksissa. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018).

Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana vakavia ja kuolemaan johtaneita kaulavaltimon verenvuotoja on esiintynyt useammin niillä potilailla, joilla oli erilaistumaton kilpirauhaskarsinoma, kuin niillä potilailla, joilla on ollut erilaistunut kilpirauhaskarsinoma tai muita kasvaintyypppejä. Kasvaimen suuriin verisuoniin (esimerkiksi kaulavaltimoon) tunkeutumisen/infiltraation aste tulee ottaa huomioon lenvatinibihoidon aikaansaaman kasvaimen kutistumiseen/nekroosiin liittyvän vaikean verenvuodon riskin vuoksi. Jotkin verenvuototapaukset ovat aiheutuneet sekundaarisesti kasvaimen kutistumisesta ja fistelin muodostumisesta esim. henkitorven ja ruokatorven välille. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018).

### 3.6.6 *QT-ajan pidentyminen ja valtimotromboembolia*

Sorafenibin tärkeitä kardiovaskulaarisia haittavaikutuksia ovat myokardiaalinen iskemia tai infarkti, hypertensiivinen kriisi (verenpaineen ylittäessä 180 Hg/120 Hg) ja QT-ajan piteneminen (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018). Lenvatinibin valmisteyhteenveton (2018) mukaan QT/QTc-ajan pidentyminen oli lenvatinibiryhmässä yleisempää kuin lumelääkeryhmässä ja sydämen sähkökäyrää (EKG) tulee seurata kaikilla potilailla, ja erityisen tarkkaan niillä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia tai jotka ottavat lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, mukaan lukien Ia ja III rytmihäiriölääkkeitä. Elektrolyyttien (magnesium, kalium ja kalsium) ajoittaista tarkkailua on harkittava hoidon aikana, ja mahdolliset elektrolyyttihäiriöt (hypomagnesia, hypokalemia ja hypokalsemia) tulee todeta ja kaikilla potilailla korjata ennen hoidon alkamista sekä säännöllisesti tämän jälkeen, koska niiden tiedetään lisäävän QT-ajan pidentymisen riskiä (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.)

Hypokalemia ja hypomagnesemia lisäävät rytmihäiriön riskiä (Neuvonen 2013) ja koska lenvatinibin on todettu aiheuttavan sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä, on potilaita tarkkailtava dekompensoitua, kliinisten oireiden tai löydösten varalta, sillä hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen. Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.) Käytännössä sydänoireiden tarkkailu toteutetaan siten, että lenvatinibihoitoa saavalta potilaalta mitataan EKG kahden viikon välein (Wirlander 2018).

Lenvatinibihoitoa saavilla potilailla on raportoitu valtimotromboembolioita (aivoverisuonitapahtumia, ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä) ja sydänkohtauksia. Lenvatinibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on ollut valtimotromboembolia hoitoa edeltävän kuuden kuukauden aikana, koska sitä ei ole tutkittu tällaisilla potilailla ja hoitopäätöksen arviointi tulee perustua potilaan yksilöllisen hyöty-riskisuhteeseen. Lenvatinibihoito on lopetettava valtimotromboembolisen tapahtuman jälkeen.

### 3.6.7 *Proteinuria*

Sorafenibilla proteinuriaa on todettu yleisenä haittavaikutuksena (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018). Lenvatinibin kliinisissä tutkimuksissa (erilaistunut kilpirauhas- ja maksasyöpä) ja sairastavilla potilailla todettiin proteinuriaa 36,9 %:lla, ja se oli yksi yleisimmistä annoksen pienentämiseen ja lopettamiseen johtaneista haittavaikutuksista, jota esiintyi  $\geq 5\%$  potilaista. Proteinuria on näissä tutkimuksissa yleensä

esiintynyt lenvatinibihoidon alkuvaiheessa ja lisääntyneen proteinurean vuoksi virtsan proteiinipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti. Jos proteinuria on virtsan liuskatestillä mitattuna  $\geq 2+$ , lenvatinibihoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen. Jos potilaalle tulee nefroottinen oireyhtymä, on lenvatinibihoito lopetettava. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.) Käytännössä proteinurean seuranta toteutetaan siten, että potilaalta tutkitaan virtsan proteiinimääritykset kahden viikon välein (Wirlander 2018).

### **3.6.8 Maksan vajaatoiminta**

Niillä potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh A) tai keskivaikea (Child-Pugh B) maksan vajaatoiminta, ja joiden altistumiset sorafenibille olivat keskenään samansuuruisia, osuivat altistumiset samaan vaihteluväliin kuin niillä potilailla, joilla oli normaali maksan toiminta. Sellaisista sorafenibihoitoa saaneista potilaista, jotka sairastavat maksan vaikeaa vajaatoimintaa (Child-Pugh C-luokka), ei ole saatavilla tietoja. Koska sorafenibi poistuu pääasiassa maksan kautta, saattaa lääkkeelle altistuminen mahdollisesti kasvaa tässä potilasryhmässä. Sorafenibin valmisteyhteenvetön (2018) mukaan kun arvioitiin sorafenibin vakaan tilan pitoisuutta munuais-, maksa- ja erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla käytettäessä annostelua 400 mg kahdesti päivässä, havaittiin korkein keskimääräinen pitoisuus erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla, ja pitoisuus oli lähes kaksinkertainen verrattuna munuais- ja maksasyöpää sairastaviin potilaisiin. Vaihtelevuus oli kuitenkin runsasta kaikilla tuumorityypeillä, mutta syytä korkeampaan pitoisuuteen erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla ei tiedetä. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018.)

Potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh A) tai keskivaikea (Child-Pugh B) maksan vajaatoiminta ei tarvitse säätää lenvatinibin aloitusannosta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C), sairastavien potilaiden aloitusannos on 14 mg kerran päivässä, annosta voi kuitenkin olla tarve säätää yksilöllisen sietokyvyn mukaisesti. Niillä potilailla, joilla oli lenvatinibihoidon aloituksen yhteydessä jo diagnosoitu maksan vajaatoiminta, esiintyi enemmän hypertensiota (mukaan lukien asteen kolme ja neljä hypertensiot), HFSR:aa, voimattomuutta, väsymystä ja hypokalsemiaa verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli lähtötilanteessa normaali. Yleisimmin raportoidut maksaan liittyvät haittavaikutukset lenvatinibihoitoa saavilla potilailla alaniiniaminotransferaasi-, aspartaattiaminotransferaasi- ja veren bilirubiiniarvojen kohoaminen. Raportit maksan vajaatoiminnasta koskivat yleensä potilaita, joilla oli eteneviä maksametastaaseja. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.)

Maksan toiminta petti kolmella yhteensä 1108:sta lenvatinibihoitoa saaneesta potilaasta (0,3 %), mikä johti kaikissa kolmessa tapauksessa kuolemaan. Yhdellä näistä kolmesta potilaasta ei ollut maksametastaaseja. Maksatoksisuustapauksissa lenvatinibihoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen. Koska lenvatinibin on tutkimuksissa todettu olevan maksatoksinen ja sitä käytettäessä on raportoitu myös maksan toiminnan pettämistä ja akuuttia maksatulehdusta, tulee potilaalle tehdä maksan toimintakoe ennen lenvatinibihoidon aloittamista ja sen jälkeen kahden viikon välein ensimmäisten kahden kuukauden ajan ja sen jälkeen kerran kuukaudessa (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.) Käytännössä lenvatinibihoitoa saavia potilaita seurataan siten, että potilaalle soitetaan viikon päästä lääkkeen aloituksesta ja verikokeet maksantoiminnan tutkimiseksi ja virtsan proteiinit määritetään kahden viikon välein. EKG otetaan ennen hoidon aloitusta ja vastearviotutkimusten yhteydessä kahden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta (Wirlander 2019).

### **3.6.9 Munuaisten vajaatoiminta**

Sorafenibialtistuksen ja munuaisten toiminnan välillä ei ole havaittu yhteyttä, olipa potilaalla normaali, lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Iäkkäistä potilaista kuitenkin todetaan, että munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu ja tällä potilasryhmällä suositellaan harkittavan munuaistoiminnan seurantaa (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018.) Dialyysipotilaista ei sorafenibin valmisteyhteenvedon (2018) ole saatavilla tietoa. Lenvatinibihoidon aloitusannosta ei tarvitse muuttaa niillä potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositeltu aloitusannos on 14 mg kerran päivässä ja annosta voi olla tarve säätää yksilöllisen sietokyvyn mukaisesti. Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavia potilaita ei ole ollut tutkimuksissa mukana, joten lenvatinibia ei suositella tälle potilasryhmälle lainkaan.

Lenvatinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu munuaisten vajaatoimintaa 2,4 %:lla, ensisijainen riskitekijä munuaisten vajaatoiminnan kehittymiseen oli maha-suolikanavan toksisuudesta johtuva kuivuminen sekä hypovolemia. Maha-suolikanavan toksisuutta on hoidettava aktiivisesti munuaisten toiminnan heikkenemisen tai vajaatoiminnan riskin vähentämiseksi. Lenvatinibihoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.)

### 3.6.10 Hypokalsemia ja TSH-suppressio

Kun sorafenibia käytetään erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidossa, tulee ennen hoidon aloittamista arvioida tarkkaan yksittäisen potilaan ennuste ottaen huomioon leesio maksimikoko, tautiin liittyvät oireet ja sen etenemisnopeus. Hypokalsemia on yleinen sorafenibihoitoon liitetty haittavaikutus (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018) ja veren kalsiumpitoisuutta on suositeltavaa seurata huolellisesti koko hoidon ajan, koska kliinisissä tutkimuksissa (maksa- munuais- ja kilpirauhassyöpätutkimuksissa) (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008, Brose ym. 2014b) hypokalsemia oli yleisempää ja vaikeampaa erilaistunutta kilpirauhassyöpää saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka sairastivat maksa- munuaissyöpää, etenkin niillä potilailla, joilla oli esiintynyt hypoparatyreoosia. Erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla sorafenibihoitoa saaneilla potilailla esiintyi asteen kolme ja neljä hypokalsemiaa 6,8 % ja 3,4 %:lla potilaista, kun vastaavat luvut lumelääkeryhmässä olivat 1,9 % ja 1,0 %. Sorafenibihoitoon liittyvän hypokalsemian syy on tuntematon ja vaikea hypokalsemia on korjattava siihen liittyvien komplikaatioiden, kuten QT-ajan pitenemisen tai kääntyvien kärkien takykardian ehkäisemiseksi. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018.)

Sorafenibihoitoa saavien potilaiden TSH-taso nousi yli 0,5 mU/l. Tämän vuoksi erilaistuneeseen kilpirauhassyöpään sorafenibihoitoa saavien potilaiden TSH-tasoa tulee seurata tarkasti. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018.) Lenvatinibi heikentää eksogeenista kilpirauhasen suppressiota ja tämän vuoksi tyreotropiiniarvo (TSH) tulee mitata säännöllisesti ja kilpirauhashormonihoitoa on säädettävä tarpeen mukaan potilailla, joilla on radiojodihoidolle resistentti erilaistunut kilpirauhaskarsinoma. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.)

Keskeisessä faasi III SELECT-tutkimuksessa (Schlumberger ym. 2015) TSH-arvo oli 88 %:lla potilaista lähtötilanteessa korkeintaan 0,5 mU/l. Potilaista, joiden TSH-arvo oli lähtötilanteessa normaali, TSH-arvo kohosi lähtötilanteen jälkeen suuremmaksi kuin 0,5 mU/l:ta lenvatinibihoitoa saaneista 57 %: ja 14 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Vaiheen kolme REFLECT-tutkimuksessa (Kudo ym. 2018) TSH-taso oli lähtötilanteessa alle normaalin ylärajan 89,6 %:lla potilaista. TSH-arvon nousu normaalin ylärajan yli havaittiin lähtötilanteen jälkeen 69,6 %:lla lenvatinibihoitoa saaneista potilaista.

### **3.6.11 Uupumus**

Uupumus ja väsymys ovat hyvin yleisiä sorafenibi- ja lenvatinibihoitoon liitettyjä haittavaikutuksia. Eri tutkimusten mukaan uupumusta ja väsymystä (sorafenibitutkimukset) esiintyi hyvin yleisenä haittavaikutuksena, eli MedDRA-luokitusjärjestelmän mukaan useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä. Lenvatinibin erilaistuneessa kilpirauhassyöpätutkimuksessa sitä esiintyi 45,8 %:lla potilaista ja maksasyöpätutkimuksessa 30,6 %:lla potilaasta. Lenvatinibitutkimuksissa väsymys oli yksi yleisimmistä lenvatinibiannoksen pienentämiseen johtaneista haittavaikutuksista ( $\geq 5,0$  % potilaista) molemmissa, sekä maksa- että kilpirauhassyöpätutkimuksissa (Schlumberger ym. 2015, Kudo ym. 2018).

Lenvatinibitutkimuksissa naisilla esiintyi miehiä enemmän väsymystä ja niillä potilailla, joilla oli lähtötilanteessa maksan tai munuaisten vajaatoiminta, esiintyi enemmän väsymystä (Schlumberger ym. 2015, Kudo ym. 2018). Kilpirauhassyöpätutkimuksessa aasialaisilla potilailla esiintyi enemmän väsymystä kuin valkoihoisilla potilailla (Schlumberger ym. 2015) kun taas maksasyöpätutkimuksessa valkoihoisilla potilailla esiintyi enemmän väsymystä (Kudo ym. 2018).

Lenvatinibilla saattaa olla vaikutus väsymyksen ja huimauksen vuoksi potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tämän vuoksi sellaisten potilaiden, joilla näitä oireita esiintyy, on noudettava varovaisuutta ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Lisäksi voimakas väsymys voi olla oire vakavasta tilanteesta, jolloin potilas saattaa tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa. Lenvatinibin valmisteyhteenvedossa (2018) ohjeistetaan potilas ottamaan viipymättä yhteys lääkäriin, jos hän tuntee voimakasta väsymystä, joka voi olla oire sydänvaivoista, verihyytymästä keuhkoissa tai keuhkon laajenemisen estävän ilman vuotamisen keuhkosta rintaonteloon.

### **3.6.12 Hiustenlähtö**

Hiustenlähtö on hyvin yleinen sorafenibi- ja lenvatinibihoitoon liitetty haittavaikutus (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018, Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018). Se on yksi sorafenibin tavallisimmista haittavaikutuksista ja hiustenlähtöä esiintyi huomattavasti useammin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla verrattuna munuaissyöpää tai hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018).



Lenvatinibin maksasyöpätutkimuksessa hiustenlähtö naisilla oli yleisempää kuin miehillä (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018).

### ***3.6.13 Muita potilasohjauksessa sorafenibi- ja lenvatinibihoidon aikana huomioitavia asioita***

Sorafenibihoidon aikana on raportoitu verensokeripitoisuuden laskua, joka on joissakin tapauksissa aiheuttanut kliinisiä oireita ja vaatinut tajunnan menetyksen vuoksi sairaalahoitoa. Sorafenibin anto on keskeytettävä väliaikaisesti, mikäli ilmenee oireista hypoglykemiaa. Verensokeripitoisuus on tarkistettava säännöllisesti diabetesta sairastavilla potilailla, jotta voidaan arvioida, täytyykö diabeteslääkkeen annostusta muuttaa matalan verensokeripitoisuuden riskin minimoimiseksi. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018).

Erityisryhmien sorafenibin farmakokinetiikkaan liittyen demografisten tietojen mukaan näyttää siltä, että iän (65 vuoteen asti), sukupuolen ja ruumiinpainon välillä ei ole yhteyttä, eikä aasialaisten tai valkoihoisten potilaiden välillä ollut kliinisesti merkittäviä eroja. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018). Lenvatinibin valmisteyhteenvedossa (2018) erityisryhmien osalta todetaan niin, että sen käytöstä muille kuin valkoihoisille tai aasialaisille sekä yli 75-vuotiaille on rajallisesti tietoa, vähintään 75-vuotiailla potilailla esiintyi enemmän asteen kolme ja neljä hypertensiota, proteinuriaa, ruokahalun heikentymistä ja kuivumista verrattuna nuorempiin potilaisiin. Koska aasialaisilla ja iäkkäillä on havaittu lenvatinibin huonompaa siedettävyyttä, on näillä potilailla lääkettä käytettävä varoen, aloitusannosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa sukupuolen, rodun tai iän perusteella. Etnisen alkuperän vaikutus lenvatinibihoitoa saaneisiin vaikutti siten, että aasialaisilla potilailla esiintyi valkoihoisia enemmän perifeeristä turvotusta, hypertensiota, väsymystä, HFSR:aa, proteinuriaa, trombosytopeniaa ja veren tyreotropiinin nousua. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018).

Sorafenibihoidosta poiketen sukupuolella ja potilaan painollakin näyttäisi olevan merkitystä lenvatinibihoidon haittavaikutuksiin, sillä lenvatinibihoitoa saaneilla naisilla esiintyi enemmän hypertensiota (mukaan lukien asteen kolme ja neljä hypertensiota), proteinuriaa ja HFSR:ää verrattuna miehiin, kun taas miehillä esiintyi naisia useammin ejektiofraktion pienentymistä, maha-suolikanavan puhkeamisia ja fisteleitä ja potilaat, joiden paino oli alle 60 kiloa, esiintyi enemmän HFSR:aa, proteinuriaa, asteen kolme ja neljä hypokalsemiaa ja -natremiaa sekä heillä oli taipumus asteen kolme ja neljä ruokahalun vähenemiseen. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018).

Sorafenibiannosta ei tarvitse säätää iäkkäille, yli 65-vuotiaille potilaille eikä lapsille ei ole tehty sorafenibia koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia, eikä sorafenibin turvallisuutta eikä sen tehoa ole vielä varmistettu lapsipotilailla eikä tietoja ole saatavilla. (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018.) Eläinkokeissa havaittujen turvallisuusongelmien vuoksi lenvatinibia ei saa käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ja koska sen tehoa ei ole varmistettu 2–18-vuotiaiden hoidossa eikä klinisiä tietoja ole vielä saatavissa. Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt tutkimustulosten toimittamisesta lykkäyksen lenvatibin käytöstä radiojodille resistentin erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidossa kaikkien pediatrien potilaiden hoidossa. Lenvatibin valmisteyhteenvedossa (2018) varoitetaan käyttämästä lenvatibia välittömästi sorafenibi- tai muiden syöpähoitojen jälkeen lisääntyvän toksisuuden riskin vuoksi, koska tästä ole tietoja saatavissa. Tutkimuksissa lyhyin tauko hoitojen välillä on ollut neljä viikkoa (Lenvima®-valmisteyhteenvedo 2018).

Sorafenibin valmisteyhteenvedossa (2018) mainitaan, että klinisissä tutkimuksissa tiettyjä haittavaikutuksia, kuten kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktiota, ripulia, hiustenlähtöä, painon laskua, hypertensiota, hypokalsemiaa sekä keratoakantoomaa / ihon okasolusyöpää, esiintyi huomattavasti useammin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla verrattuna munuaissyöpää tai heptosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin.

Lääkevalmisteiden lisääntymistoksisuudesta molemmat valmisteyhteenvedot (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018, Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018) toteavat, että eläinkokeista on saatu viitteitä siitä, että molemmat lääkeaineet, sekä sorafenibi ja lenvatinibi heikentävät sekä miesten että naisten hedelmällisyyttä, mutta niiden vaikutuksia ihmisellä ei tunneta, eikä sorafenibi- eikä lenvatinibihoidon käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja myös sikiön epämuodostumia. Lenvatinibi oli alkiotoksinen ja teratogeeninen ja sorafenibin oletetaan aiheuttavan haitallisia vaikutuksia sikiöön. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä sorafenibi- ja lenvatinibihoidon ajan (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018) ja vähintään kuukauden ajan lenvatinibihoidon päättymisestä. (Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018).

Sitä, lisääkö lenvatinibi tromboembolisten riskiä käytettäessä suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita ei tällä hetkellä ei tiedetä. Lenvatinibia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei äidin tarpeita ja sikiön riskejä ole arvioitu huolellisesti ja ellei se ole aivan välttämätöntä. (Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018.)

Siitäkään, erittyykö sorafenibi ja lenvatinibi ihmisen rintamaitoon, ei ole tietoa. Eläinkokeissa sorafenibi ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyivät eläinten maitoon, joten koska sorafenibi voi vahingoittaa imeväisikäisen lapsen kasvua ja kehitystä, imetys on kiellettyä sorafenibihoidon aikana. (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018) ja lenvatinibi on vasta-aiheinen imetyksen aikana, koska vastasyntyneeseen sekä imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018).

Sorafenibihoidon vaikutuksesta koneenkäyttöön ja ajokykyyn ei ole tehty tutkimuksia, mutta mikään ei viittaa siihen, että sorafenibi vaikuttaisi ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018). Lenvatinibilla sen haittavaikutusten, kuten väsymyksen ja huimauksen vuoksi on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, ja niiden potilaiden, joilla näitä oireita esiintyy, on noudatettava varovaisuutta ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018).

### **3.7 Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpälääkkeiden haittavaikutusten hoito ja hallinta**

Vaikka tyrosiinikinaasi-inhibiittorit ovat paremmin siedettyjä kuin sytostaatit ja kemoterapia, saavat monet potilaat silti haittavaikutuksia niistä, ja on tärkeää hoitaa ne aktiivisesti ja huolellisesti. Tämä on erityisen tärkeää potilaan hoitoon sitoutumisen, hoidon optimoimisen ja henkeä uhkaavien haittavaikutusten välttämiseksi. (Cabanillas ym. 2011.) Haittavaikutukset ovat yleensä hallittavissa ja hoidettavissa, mutta usein tämä saattaa vaatia annoksen pienentämistä tai lääkehoidon väliaikaista keskeyttämistä. Haittavaikutuksilla saattaa olla valtava merkitys potilaan elämänlaadun kannalta (Bellmunt 2011, Brose ym. 2014b, Cabanillas ym. 2016), jopa asteen kaksi HFSR -haittavaikutus – mikä on tyrosiinikinaasien varsin yleinen haittavaikutus – voi haitata merkittävästi potilaan päivittäistä elämänlaatua, jos sitä esiintyy elämänlaatua häiritsevästi usean kuukauden ajan muuten onnistuneen syövän lääkehoidon yhteydessä (Flaherty & Brose 2009).

Jotta syövän hoitoa voidaan jatkaa optimaalisella, tehon osoittaneella annostuksella (ja jotta lääkkeen käyttöä ei tarvitsisi keskeyttää, lopettaa kokonaan tai annosta säätää pienemmäksi), on lääkkeiden oikeasta annostuksesta ja antotavasta sekä mahdollisista haittavaikutuksista informoiminen olennainen osa kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta (Bellmunt 2011, Brose ym. 2014b, Cabanillas ym. 2016). Haittavaikutuksista kertominen potilaalle on tärkeää, ja niihin varautuminen ja niiden ennaltaehkäisy vaatii potilaalta itseltään proaktiivista toimintaa, (muun muassa haittavaikutusoireiden aktiivinen

seuranta ja tarkkailu, verenpaineen omaseuranta, huolellinen rasvaus iho-ongelmien ehkäisemiseksi erityisesti potilaan itsensä toteuttamana) (Brose ym. 2014b, Walko & Grande 2014).

Koska papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän lääkehoito on pitkäkestoinen, usein elinikäinen hoito (Sky:n lausunto 2017), on potilasohjauksen avulla saavutettu lääkehoidon optimaalinen toteutus, hoidon onnistuminen ja potilaan hoitoon sitoutuminen hoitoon erittäin merkittäviä tekijöitä potilaan hyvinvoinnin kannalta ja potilaan motivointi haittavaikutusten ehkäisemiseksi tuleekin toteuttaa huolellisella ja riittävällä potilasohjauksella. Haittavaikutusten hoito kuuluu olennaisena osana sorafenibihoitoon ja sen tarkoitus on ennaltaehkäistä lääkehoidon aiheuttamia negatiivisia vaikutuksia potilaan elämänlaatuun ja annostelumuutoksien tarvetta (Bellmunt ym. 2011).

### **3.8 Sorafenibin ja lenvatinibin vasta-aiheet, pakkauskoot, säilytys ja kesto aika**

Sorafenibi- ja lenvatinibihoitoon vasta-aiheita ovat yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai valmisteyhteenvedon (2018) farmaseuttisissa tiedoissa mainituille lääkkeen valmistuksessa käytettävillä apuaineille. (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018, Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018). Sorafenibin vahvuus on 200 mg, ja se on pakattu siten, että läpinäkyvissä läpipainopakkauksissa on (4x28) eli 112 kalvopäällysteistä tablettia. (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018). Lenvatinibi on pakattu läpinäkyviin läpipainopakkauksiin, 10 kappaletta joko 4 tai 10 mg:n tablettia pakkauksessa ja yksi pakkaus sisältää 30 kapselia. (Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018.)

Sorafenibin kesto aika on kolme vuotta (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018) ja vastaavasti lenvatinibilla se on neljä vuotta (Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018). Molemmat lääkkeet, sekä sorafenibi ja lenvatinibi tulee säilyttää alle 25° asteen lämpötilassa (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018, Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018). Lisäksi lenvatinibin valmisteyhteenvedossa (2018) on maininta siitä, että lääke tulee säilyttää alkuperäisessä läpipainopakkauksessaan ja että se on herkkä kosteudelle.

Sorafenibin ja lenvatinibin valmisteyhteenvedoissa (2018) mainitaan niiden käsittelyohjeista ja erityisistä varotoimista hävittämiseksi siten, että käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018, Lenvima® -valmisteyhteenvedo 2018). Lenvima® -valmisteyhteenvedossa (2018) on lisäksi varoitus siitä, että hoitajien ei pidä avata kapselia, jotta he välttyvät toistuvasta altistukselta kapselin sisällölle.



## 4 POTILASOHJAUS

Valtakunnallisen sosiaali- ja terveydenhuollon eettisen neuvottelukunnan (ETENE) eettisten periaatteiden mukaan kaikilla ihmisillä on oikeus hyvään ja tasavertaiseen hoitoon asuinpaikasta riippumatta. Hoidon on pohjauduttava tieteellisesti tutkittuun tietoon sekä vankkaan kliiniseen osaamiseen. (Etene 2001). Potilasohjaus on hoitotyön ydinaluetta (Sanford 2000) ja se on keskeinen osa potilaan hoitoa (Kyngäs ym. 2007). Sitä on tarkasteltu hoitotieteellisessä kirjallisuudessa muun muassa oikeudellisesta, ammatillisesta, sosiaalisesta ja päätöksenteon näkökulmasta (Kessenich ym. 1997, Glanville 2000, Balmer 2005). Se on tärkeä terveyspalvelujen sekä hoitotyön laatuun vaikuttava tekijä (Leino-Kilpi ym. 1999) ja sillä on vahva lainsäädännöllinen perusta, joka takaa kaikille potilaille oikeuden saada tarvitsemaansa tietoa terveyteen ja sairauteen läheisesti liittyvistä asioista.

Lait itsessään eivät suoraan viittaa hoitotyöhön liittyvään ohjaukseen, vaan ne määrittelevät yleisesti terveyteen liittyviä perustehtäviä (Kyngäs ym. 2007). Lain mukaan hoitohenkilökunnan on taattava potilaille näyttöön perustuvaa, luotettavaa tietoa, joka perustuu hyviin toiminta- ja hoitokäytäntöihin sekä toiminnan on oltava turvallista, laadukasta sekä asianmukaisesti toteutettua. (Terveydenhuoltolaki 1326/2010). Hoitosuositukset täydentävät lakia (Kääriäinen 2007), mutta suositukset ja kriteerit eivät kuitenkaan määritä ohjauksen laatua (Kyngäs ym. 2007). Suhosen ja kumppaneiden (2008) mukaan palvelun tai hoidon yksilöllisyys on se taso, jossa kukin palvelun käyttäjä (potilas) arvioi saamaansa palvelua (hoitoa) omalta kohdaltaan.

Hoitotieteessä ohjaus käsitteenä määritellään ammatilliseksi toiminnaksi ja suunnitelmalliseksi prosessiksi, jossa tasavertaisessa yhteistyössä toimii kaksi asiantuntijaa. Se käsitetään hoitotyön toimintona, potilaan hoitoprosessiin liittyväksi vuorovaikutukseksi ja potilaan auttamisena valintojen tekemisessä. (Kääriäinen & Kyngäs 2004, Kääriäinen 2007). Ohjaamisesta saatetaan käyttää samassa tarkoituksessa useita eri käsitteitä, kuten tiedon antaminen, neuvonta ja opetus. Tarkemmin tarkasteltuna ne eivät ole toistensa synonyymejä; käsiteanalyysin mukaan ohjaus -käsite määritellään ohjauksen antamisena jollekin, eli opastuksena, suunnaten, johdattaen tai johtaen ja ohjauksen ominaispiirteitä ovat ohjattavan ja ohjaajan konteksti, vuorovaikutus, ohjaussuhde sekä toiminnan aktiivisuus ja tavoitteellisuus. (Kääriäinen & Kyngäs 2004, Kyngäs ym. 2007). Potilaan ohjaaminen on rakenteeltaan suunnitelmallisempaa kuin muut kohtaamiset. Ohjauksessa potilas on aktiivinen asioiden ratkaisija ja

hoitohenkilöstö tukee häntä päätöksenteossa, mutta pidättäytyy esittämästä valmiita ratkaisuja. (Kyngäs ym. 2007.)

Ohjaussuhteen tulisi olla vastavuoroista ja luottamuksellista (Eloranta & Virkki 2011). Potilaan roolissa ohjauksen kohteesta aktiiviseksi osallistujaksi ja oman elämänsä asiantuntijaksi on tapahtunut ajan kuluessa mittava muutos (Poskiparta ym. 2001, Johansson ym. 2003, Kyngäs ym. 2007). Nykyhetkellä ajatellaan potilaan ja sairaanhoitajan jakavan asiantuntijuuden, kun aikaisemmin korostettiin sairaanhoitajan asiantuntijuutta ohjauksen lähtökohtana (Carpenter & Bell 2002, Kääriäinen & Kyngäs 2004, Johansson 2006, Kyngäs ym. 2007, Kyngäs & Hentinen 2009). Ohjaaja nähdään potilaan yhteistyökumppanina sekä tukijana ja hän toimii samalla ohjausprosessin asiantuntijana säilyttäen itsellään ohjauksen ja sen sisällön asiantuntijan aseman. Ohjattava potilas tai omainen on puolestaan oman tilanteensa ja tavoitteensa asiantuntija (Carpenter & Bell 2002, Kääriäinen & Kyngäs 2004, Kyngäs & Hentinen 2009).

Edellä mainituissa kirjallisuudessa voisi mielestäni huomioida asiakkaan näkökulmaa ehkä vieläkin enemmän tunnetasolla, vaikkakin kun esimerkiksi Kyngäs ja Hentinen (2009) puhuvat potilaan emotionaalisesta tukemisesta, he mainitsevat esimerkiksi diabetesta sairastavan potilaan hoitoon sitoutumisen yhteydessä, että kun diabeetikko osaa säädellä hoitoaan, tuntee hän olonsa turvalliseksi. Tämä on yhteydessä siihen, että potilaan täytyy ohjauksen saamansa perusteella ymmärtää asioiden väliset yhteydet, esimerkiksi ruokavalion, insuliinin pistämisen ja liikunnan merkityksen verensokeriarvojen muutoksille ja hypoglykemioiden estämiseksi. (Kyngäs ja Hentinen 2009.)

Potilaan emotionaalinen tukeminen ja hänen kokemansa turvallisuudentunne, jonka Sarajärvi (2002) lisää edellisten näkemykseen potilaan vastuusta koskien omaa hoitoaan ja Sarajärven (2002) näkemyksen mukaan ohjaus tapahtuu ohjattavan kanssa yhteistyössä ongelmien ratkaisemiseksi siten, että potilas *tuntee olonsa turvalliseksi ottaessaan vastuun omasta hoidostaan*. Lukkarin ja kumppaneiden (2013) mukaan moniammatillinen yhteistyö potilaan ja hänen läheistensä kanssa lisää potilaan hyvinvointia ja edistää potilaan itsensä hallintaa sekä *turvallisuudentunnetta hoidostaan*. Mattilan (2002) Leino-Kilven (2009) mukaan potilaan saama laaja-alainen tieto edistää turvallisuutta ja *tietoisuus luo varmuutta elämäntilanteiden muutoksissa. Ajan tasalla oleminen edistää potilaan turvallisuudentunteen syntymisessä*. (Mattila 2002, Leino-Kilpi 2009). Laadukkaissa organisaatioissa potilaan *tiedollinen turvallisuus on yksi keskeinen turvallisuusindikaattori* (Leino-Kilpi 2009).

Toiminnan tasolla radiojodirefraktarin kilpirauhassyöpäpotilaan turvallisuuden tunne lisääntyy ja se, että hän ottaa vastuun omasta hoidostaan toteutuu esimerkiksi siten, että koska lenvatinibin on todettu aiheuttavan sydämen vajaatoimintaa ja vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä, tulee potilaan olla tietoinen siitä, että lenvatinibihoito saattaa aiheuttaa sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia ja täten potilaan omatarkkailu erityisen tärkeää kliinisten oireiden varalta. Lenvima® -valmisteyhteenvedon (2018) mukaan sydämen sähkökäyrää (EKG) tulee seurata niillä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia tai jotka ottavat lääkevalmisteita, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, mukaan lukien Ia ja III rytmihäiriölääkkeitä.

Potilaat tulee tutkia mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden takia, ja korjata ne niillä potilailla, joille on suunnitteilla lenvatinibihoito. Tämä tulee tehdä ennen hoidon alkamista sekä säännöllisesti tämän jälkeen. (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018.) Käytännössä potilaan turvallisuudentunteen lisääntyminen vastuunotolla omasta hoidostaan toteutuu myös siten, että esimerkiksi sydänoireiden tarkkailua varten lenvatinibihoitoa saavalta radiojodirefraktaarilta kilpirauhassyöpäpotilaalta mitataan EKG kahden viikon välein, ja potilas sitoutuu omaan hoitoonsa ottaessaan lääkkeit noudattamalla hänelle annettuja ohjeita, käymällä EKG-tutkimuksessa säännöllisesti ohjeiden mukaisesti ja saapumalla vastaanotoille sovitusti (Wirlander 2018).

Potilasohjaus on systemaattista ja suunnitelmallista toimintaa ja jatkuva prosessi, jossa tulisi määritellä ohjauksen tarve ja kulku, toteuttaa ohjaus sekä arvioida ohjauksen vaikuttavuus ja onnistuminen (Lipponen ym. 2006). Potilasohjaus perustuu ohjaajan ammatilliseen vastuuseen, (OPM 2006) kumppanuuteen ja osallistuvaan toimintaan (Mattila 1998, Shelswell 2002, Carpenter & Bell 2002, Kääriäinen & Kyngäs 2004) ja sairaanhoitajalla on ammatillinen vastuu omasta toiminnastaan ja hänen hoitotyöstään riippuvaisista ihmisistä (Kyngäs & Hentinen 2009). Potilasohjaus edellyttää hoitohenkilöstöltä ammatillista vastuuta turvata potilaalle riittävä ohjauksen saanti ja edistää potilaan terveyteen liittyviä valintoja sekä ylläpitää ja kehittää ohjausvalmiuksiaan (Lipponen 2006). Niitä on tarpeen kehittää ja ylläpitää jatkuvasti muun muassa kouluttautumalla ja seuraamalla sekä lukemalla alan julkaisuja ja tutkimuksia (Johansson ym. 2007, Korhonen ym. 2010). Sairanhoitajalla on oltava käytössään helposti hyödynnettävissä olevaa tietoa ja valmius toteuttaa näyttöön perustuvaa toimintaa. (Mäkipää & Nahtela 2011)



Näyttöön perustuva hoitotyö (evidence-based nursing) tarkoittaa parhaan ajan tasalla olevan tiedon käyttöä niin yksittäisen potilaan, potilasryhmän kuin koko väestönkin terveyttä koskevassa päätöksenteossa sekä hoidossa (Häggmann-Laitila 2009). Sen tarkoituksena on taata jokaiselle ihmiselle parasta mahdollista hoitoa hoitopaikasta ja hoitohenkilökunnasta riippumatta ja näyttöön perustuvan toiminnan (evidence-based practise) tavoitteena on tarjota potilaalle parasta mahdollista hoitoa, mikä perustuu vaikuttaviin ja yhtenäisiin hoitomenetelmiin (Korhonen ym. 2015).

Vastuullisesti toimivalta hoitajalta edellytetään, että hän pystyy tekemään valintoja ja myös näkemään toimintansa seuraukset (Sarvimäki & Stenbock-Hult 2009, Vuori-Kemilä ym. 2005). Käytännössä kilpirauhassyöpähoitajan ammatillinen vastuu korostuu esimerkiksi radiojodirefraktaaria sairastavan kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksessa silloin, kun hoitaja kertoo mahdollisten haittavaikutusten oireista, lääkehoidon annostelusta ja antotavasta ja niiden oikeanlaisen käytöstä ja käytön seurannasta (Wirlander 2018).

Potilasohjauksessa pyritään vaikuttamaan potilaan asenteisiin (Aavarinne 1993, Close 1988, Soohbany 1999), omahoidon tukemiseen sekä itsenäiseen selviytymiseen ja päätöksentekoon (Close 1988, Soohbany 1999). Ohjauksen tarkoituksena on lisätä potilaan vastuunottoa omasta hoidostaan ja tukea potilaan aktiivisuutta sekä tavoitteellisuutta ja hoitohenkilökunnan edustajan tehtävä on tunnistaa ja arvioida potilaan ohjaustarve sekä tukea häntä päätöksenteossa. Käytännön hoitotyössä hoitaja tukee radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksessa vuorovaikutuksen avulla potilaan toimintakykyä, omatoimisuutta ja itsenäisyyttä ja pyrkii ohjaustilanteessa auttamaan ja tukemaan ohjattavaa käsittelemään tilannettaan ja helpottamaan potilaan yksilöllistä oppimisprosessia. Tukemalla potilaan aktiivisuutta esimerkiksi verenpaineen omaseurannan ohjaamisella, voidaan radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksen tavoitteena pitää potilaan terveyden ja hyvinvoinnin edistämistä.

Terveyden edistämisellä tarkoitetaan yksilöön, väestöön, yhteisöihin ja elinympäristöön kohdistuvaa toimintaa, jonka tavoitteena on terveyden, työ- ja toimintakyvyn ylläpitäminen ja parantaminen sekä terveyden taustatekijöihin vaikuttaminen, sairauksien, tapaturmien ja muiden terveysongelmien ehkäiseminen ja mielenterveyden vahvistaminen sekä väestöryhmien välisten terveyserojen kaventaminen sekä suunnitelmallista voimavarojen kohdentamista terveyttä edistävällä tavalla. (Terveydenhuoltolaki 1326/2010). Tämä tarkoittaa sitä, että sekä hoitaja että ohjattava kohtaavat yhdessä

potilaan todelliset oppimistarpeet, kyvyt, tiedon tason, asenteet sekä arvot, jotka huomioidaan ohjaustilanteessa (Virtanen ym. 2007) ja hoitaja auttaa potilasta tämän kokemusten käsittelyssä, resurssien käyttämisessä, ongelmien ratkaisemisessa sekä uusien toimintatapojen löytämisessä (Kyngäs ym. 2007, Kyngäs & Hentinen 2009).

Laadukas potilasohjaus täyttää potilaan tarpeet ja vaatimukset ja se edellyttää koko henkilökunnan sitoutumista työhön ja tavoitteisiin. Onnistuneena potilasohjausta voidaan pitää silloin kun potilas on saanut ja ymmärtänyt hoitoonsa liittyvät tiedot siten, että voi soveltaa niitä omassa elämässään (Kääriäinen ym. 2006, Eloranta & Virkki 2011). Terveiden ja hyvinvoinnin edistäminen ja osana onnistunutta radiojodirefraktaarin potilaan ohjausta on käytännössä esimerkiksi se, että sorafenibihoitoon liittyvänä yleisenä haittavaikutuksena on käsi-jalkaoireyhtymä (HFSR), ja sen ennaltaehkäisemiseksi potilaita ohjataan jalkojen ja käsien huolelliseen ihonhoitoon. Onnistunut potilasohjaus aktivoi potilaita rasvaamaan jalkojaan ja käsiään säännöllisesti ureapitoisella kosteusvoiteella. (Brose ym 2014b, Walko & Grande 2014).

Ohjaajan tulee arvioida ohjauksen lähtötilanteen (Kyngäs ym. 2007) lisäksi huomioida ohjausta suunnitellessaan ohjausympäristö, potilaan vastaanottokyky sekä potilaan tiedon tarve (Eloranta & Virkki 2011) sekä pohtia opittavien asioiden tärkeysjärjestystä ja ohjattavan parasta tapaa oppia yksilöllisesti hänen kanssaan ja (Nolan ym. 2001). Laadukkaalle ohjaukselle suotuisin ympäristö on sellainen, missä ohjaus etenee potilaan lähtökohdista käsin (Eloranta & Virkki 2011, Kelo ym. 2013a) ja voidaan toteuttaa ilman häiriötekijöitä. Ohjaajan täytyy myös havainnoida potilasta ja ymmärtää, milloin tämä on ohjaukselle vastaanottokykyinen. Vastaanottokyky riippuu tilanteesta, kuten sairauden vakavuudesta tai siitä, onko sairaus uusi vai ennestään tuttu. Hämmäntynyt tai peloissaan oleva potilas ei ole ohjaukselle vastaanottokykyinen. (Kyngäs ym. 2007, Eloranta & Virkki 2011) Esimerkiksi itsestään huolta pitävän, motivoituneen potilaan ohjaus on erilaista kuin päihde- tai moniongelmaisen potilaan (Kyngäs ym. 2007). Toiminnan tasolla radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus tapahtuu yleisimmin hoitoneuvottelussa lääkärin vastaanotolla ja yksityiskohtaisemmin ja tarkemmin käytännön lääkehoidon ohjaus käydään läpi uudestaan kilpirauhassyöpähoitajan vastaanotolla. Jokaisen ihmisen vastaanottokyky on aika-, tilanne- ja kulttuurisidonnainen asia, johon vaikuttaa lukematon määrä eri asioita, ja joka vaihtelee eri aikoina meillä itse kullakin, riippuen kulloisestakin ajankohdasta ja tilanteesta. Fraasi ”Ihmisen vastaanottokyky on rajallinen” kuvaa ja tiivistää mielestäni asian olennaisesti.

Hoitajat saavat tietoa työssään tarvitsemista uusista lääkkeistä ja niiden oikeasta ja turvallisesta käytöstä muun muassa lääkeyrityksiltä. Käytännössä tämä toteutuu hoitohenkilökunnalle suunnatuissa esittely- ja neuvontatilanteissa ja kirjallisten, lääkärin määräämän hoidon tueksi tuotettujen potilasohjeiden toimittamisena hoitopaikkoihin. Lääkeyrityksen omavalvonnassa kirjallisten oppaiden tieto perustuu voimassaolevaan, viranomaisen hyväksymään valmisteyhteenvetoon (Sipilä 2017). Potilasoppaat hyväksytetään joko yrityksen omassa lääketieteellisessä yksikössä tai yrityksen ulkopuolisen lääketieteellisellä asiantuntijalla. Potilasohjeiden sisällön tulee olla ajantasaisen tiedon mukaisia (Lääketeollisuus ry. 2017). Kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksessa yksilöllisyys otetaan tarkasti huomioon ja tietoa annetaan kiireettömästi ja potilaan vastaanottokyky, tiedon tarve ja yksilöllisyys huomioiden. Oman kokemuksen mukaan radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan turvallisuudentunnetta lisää hoitajan rauhallinen ja empaattinen käytös potilaan kohtaamisessa ja vuosien tuoma kokemus sekä tieto–taito potilasohjauksessa. Tämän mahdollistaa hoitajan itsensä radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksaan kuvaamalla ilmaisulla ”maalaisjärki” (Wirlander 2019).

Koska ohjattavan potilaan oppimiseen vaikuttaa oppimisympäristön lisäksi hänen osallistumisensa itse ohjaustilanteen suunnitteluun ja arviointiin sekä omien tarpeiden määrittämiseen ja tavoitteiden asettamiseen (Kaufman 2003), tulee hoitajan määritellä potilaan psykososiaalisen tukemisen ja tietojen ja taitojen oppimisen ohella ohjauksen tavoitteet yhteistyössä hänen kanssaan (Kääriäinen & Kyngäs 2004.) Potilaat odottavat ohjaukselta tiedollista ja psykososiaalista tukea, kuten tietoa hoidon sivuvaikutuksista, jatkohoidon suunnittelusta, sairauden vaikutuksesta elämään sekä tietoa sosiaalisista etuuksista. (Eloranta ym. 2014). Ohjauksen tiedollisen sisällön lisäksi potilaat tarvitsevat onnistumisen, hallinnan, toivon ja turvallisuuden kokemuksia, jotka toteutuvat, mikäli ohjaus osataan antaa siten, että potilaan yksilöllisyys ja elämäntilanne huomioidaan (Kettunen ym. 2002). Esimerkiksi syöpää sairastavan potilaan hoitotyöhön on laadittu Turun hoitotieteen laitoksella (Lauri ym. 2002) kaksi mittaria, joita olisi mahdollista käyttää mittaamaan syöpäpotilaan psykofyysistä tilaa ja fyysisiä hoitotyön ongelmia. Oman käytännön kokemuksen mukaan tämä työkalu ei kuitenkaan ole juurikaan käytössä niissä keskuksissa, joissa hoidetaan ja ohjataan radiorefraktaareja kilpirauhassyöpäpotilaita.

Potilaiden erilaisuus, liittyen heidän tarvitsemaan tietoon tai tukeen, lisää hoitajalle haastetta onnistua ohjauksessa. Ohjauksen tavoitteiden tulee olla yhteensopivat potilaan elämäntilanteen kanssa (Eloranta & Virkki 2011), hyvin toteutuneessa potilasohjauksessa tavoitteiden tulee olla realistisia ja konkreettisia

ja soviteltavissa potilaan elämäntilanteeseen ja ne saavutetaankin todennäköisemmin silloin, kun hoitaja mahdollistaa ja motivoi potilaan osallistumaan omaan ohjaukseensa aktiivisena ja tasavertaisena yhteistyökumppanina (Benson & Latter 1998, Poskiparta ym. 2001, Johansson ym. 2002a, 2002b, Johansson ym. 2003, Kaufman 2003). Käytännössä radiojodirefraktaarin potilaan ohjauksessa potilaiden erilaisuus ja heidän yksilöllisyytensä huomioidaan siten, että kilpirauhassyöpähoitaja tutustuu kiireettömästi ja ajan kanssa jokaisen potilaan taustatietoihin perusteellisesti ja valmistautuu ohjaustilanteeseen huolellisesti hankkimalla kaiken tarvittavan materiaaliin ennakoon. Koska potilaat ovat erilaisia ja ainutlaatuisia, tarvitaan erilaisia lähestymistapoja heidän terveydentilanteensa hoitamiseksi (Lau-Walker 2006.)

Ohjaajalla tulee olla tiedollisia, taidollisia ja asenteellisia ohjausvalmiuksia sekä tietoa ohjattavista asioista, oppimisen periaatteista ja ohjausmenetelmistä (Kygäs & Hentinen 2009). Lisäksi ohjattavan tulee osallistua itse aktiivisesti ongelmien ratkaisemiseen (Onnismäa 2007). Kynkään ja kumppaneiden (2007) mukaan sellaiset ohjausmenetelmät, jotka aktivoivat potilaan itsensä mukaan ohjausprosessiin, näyttäisivät toimivan parhaiten, koska näiden ohjausmenetelmien avulla potilas saavuttaa terveysongelmansa hallinnan tunteen ja kykenee lisäksi osallistumaan hoitoaan koskevaan päätöksentekoon ja vastaamaan omasta hoidostaan (Johansson ym. 2007). Käyttämällä kirjallisia ohjeita suullisen ohjauksen lisänä ja tekemällä potilaalle aktivoivia kysymyksiä kilpirauhassyöpähoitaja aktivoi radiojodirefraktaaria kilpirauhassyöpäpotilasta mukaan ohjausprosessiin ja täten sitoutumaan paremmin omaan hoitoonsa.

Laadukas ohjaus edellyttää hoitohenkilökunnalta sairaanhoitajalta potilasohjauksen sisältöjen ja ohjausmenetelmien systemaattista ja potilaslähtöistä valintaa ja vastuunottoa ohjauksen suunnittelusta, toteutuksesta ja arvioinnista (Kygäs ym. 2007, Kygäs & Hentinen 2009) ja valmiutta tilanteeseen, sopivaa ympäristöä sekä oikeanlaisia vuorovaikutustaitoja (Kummel & Lundgrén-Laine 2016). Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksen tavoitteena on se, että potilas saa ja sisäistää sellaista uutta tietoa, että kykenee huolehtimaan päivittäisestä lääke- ja omahoidostaan ja omaksuu mahdolliset laboratoriokokeet (muun muassa lisääntyneen proteinurean vuoksi virtsan proteiinipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018) ja esimerkiksi verenpaineen omamittaukset osana hyvin toteutunutta lääkehoitoaan (Nexavar®- ja Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018).

Toiminnan tasolla tämä toteutetaan siten, että lenvatinibihoidossa olevalta radiojodirefraktaarilta kilpirauhassyöpäpotilaalta otetaan virtsan proteiinimääritykset kahden viikon välein (Wirlander 2018) ja sekä sorafenibi- tai lenvatinibihoidossa olevan radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilaan tulee mitata säännöllisesti verenpainettaan (Nexavar®- ja Lenvima® -valmisteyhteenveto 2019). Käytäntönä tällä hetkellä on, että lenvatinibihoidossa olevien potilaiden verenpaine tulee olla hallinnassa ennen hoitoa ja molempien lääkehoitojen verenpaineen omaseuranta toteutetaan siten, että ensimmäisen hoitoviikon potilaat mittaavat verenpaineen aamuin ja illoin ja sen jälkeen kerran päivässä ensimmäisen hoitokuukauden ajan ja aina vastaanottokäyntien yhteydessä. (Wirlander 2018).

Hoitoon sitoutumista edistävässä ohjauksessa arvioidaan asioita, jotka vaikuttavat potilaan hoitoon sitoutumiseen, ja samalla pyritään tietoisesti vaikuttamaan niihin. Esimerkiksi uuden lääkkeen mahdollisesti aiheuttamat erilaiset iho-oireet voivat olla sellaisia asioita, jotka saattavat vaikuttaa potilaan hoitoon sitoutumiseen. Hoitoon sitoutumisen perustana onkin, että potilas kokee ohjauksesta saamansa uuden tiedon merkitykselliseksi asiaksi elämässään ja kun hän haluaa itse käyttää tietoa itsensä hoitamiseen. Käytännön hoitotyössä radiojodirefraktaaria kilpirauhassyöpäpotilasta ohjataan säännölliseen ihon hoitoon ja tarkkailuun huolehtimalla ihon kosteuttamisesta päivittäin, koska tämän on todettu ennaltaehkäisevän erilaisia ihottumia ja niiden pahenemista (Walko & Grande 2014). Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan onnistunut ohjaus onkin joko aktiivista merkitysten luomista, ongelmanratkaisua ja selviytymistä tai kokemusten reflektointia niistä oppien.

Onnistutuneella potilasohjauksella voidaan saavuttaa monenlaista terveyshyötyä. Laadukas ja hyvin onnistunut potilasohjaus edistää potilaan terveyttä (Kyngäs ym. 2007). Sen avulla voidaan välittää potilaalle tietoa (Lin ym. 1997) ja välittää positiivisia vaikutuksia potilaiden hoitoon ja sairauteen liittyvän tiedon ymmärtämiseen (Camerini ym. 2012, Kiviaho-Tiippana 2012) sekä lisätä potilaan tiedollisia valmiuksia (Leino-Kilpi ym. 2005, Johansson ym. 2007, Heikkinen ym. 2008). Sisällöltään monipuolinen tieto lisää potilaan turvallisuutta (Mattila 2002, 151, Leino-Kilpi 2009).

Eri tutkimusten perusteella tiedetään, että hyvin suunniteltu, toteutettu ja potilaslähtöinen ohjaus vahvistaa potilaan kotona selviytymistä (Smith ym. 2008, Håkanson ym. 2011), sen avulla voidaan auttaa potilasta selviytymään sairauden kanssa sekä tukea parempaan itsehoidon toteuttamiseen kotona (Kääriäinen & Kyngäs 2004, Peltoniemi 2007, Fredericks & Sidani 2008, Anderson & Funnell 2009, Routasalo ym. 2010.), se lisää tyytyväisyyttä, hoito-ohjeiden noudattamista, sekä mahdollisuutta

osallistua oman sairautensa hoitoon (Lipponen 2014). Edelleen potilasohjauksen avulla voidaan auttaa potilasta arkipäivästä selviytymisessä (Gilmartin & Wright 2007, Tveiten & Knutsen 2011).

Potilasohjauksen on todettu vähentävän potilaan tuntemaa kipua (Gammon & Mulholland 1996b), potilaan pelokkuutta tai ahdistuneisuutta (Gammon & Mulholland 1996a, Palmu & Suominen 1999) ja sillä on merkittävä vaikutus potilaan hoitoon sitoutumiseen (Näntö-Salonen & Ruusu 2007, Kyngäs & Hentinen 2009, Lunnela 2011). Se lisää potilaan itsehallinnan tunnetta (Arvinen 2008, Bakody 2009), nopeuttaa potilaan toipumista (Gammon & Mulholland 1996a, Lipponen ym. 2006) ja kotiutumista (Lipponen ym. 2006) ja täten parantaa potilaan yleiskuntoa ja kohentaa hänen elämänlaatuaan (Kääriäinen & Kyngäs 2004) ja sen avulla voidaan varmistua hoidon jatkuvuudesta (Pelttari 1997, Heino 2005). Potilasohjauksella pyritään parantamaan potilaan ennustetta ja vähentämään sairaalakäyntejä (Partanen & Lommi 2006, 2009) ja sen on todettu vähentävän uusia sairaalahoitojaksoja (Koelling ym. 2005, Lampela 2009).

Dialogisuutta pidetään tärkeänä hoitotyön laadun mittarina ja hoitajan ja potilaan välisen dialogin on osoitettu edistävää potilaan terveyttä ja riippumattomuutta hoitohenkilökunnasta (Häggman-Laitila 1990, Latvala & Aavarinne 1993, Leino-Kilpi ym. 1993). Tämä on erityisen tärkeää radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan kohdalla, koska potilaslähtöinen lähestymistapa lisää potilaan tiedollisia valmiuksia, hoito-ohjeiden noudattamista ja tyytyväisyyttä sekä osallistumismahdollisuuksia omaan hoitoonsa, ja lievittää oireiden määrää ja terveyspalvelujen käyttöä (Koelling ym. 2005, Peikes 2009). Hyvin onnistuneella potilasohjauksella on potilaan terveyden ja elämänlaatua edistävän toiminnan lisäksi vaikutusta myös kansantaloudellisiin säästöihin (Kääriäinen 2007, Lipponen 2014).

Ohjauksen tavoitteena on auttaa potilasta selviytymään sairauden kanssa sekä myös parempaan itsehoidon toteuttamiseen kotona ja tämän kautta yleiskunnon paranemiseen ja elämänlaadun kohenemiseen. Sen tarkoitus on edistää potilaan kykyä ja aloitteellisuutta parantaa elämäänsä haluamallaan tavalla ja potilaan saama tieto omasta sairaudestaan sekä hoidostaan auttaa tukemaan potilaan sisäistä hallinnan tunnetta. Yksilöllisellä potilasohjauksella voidaan potilasta tukea oman elämänsä hallinnassa (Johansson 2006), hallinnan tunne on sairastuneen kokemus siitä, että pärjää sairautensa kanssa ja pystyy vaikuttamaan sairauden oireisiin (Mäkeläinen 2009). Tämä koskee erityisesti radiojodirefraktaarin potilaan omahoitoa ja haittavaikutusoireiden tarkkailua. Tutkimusten mukaan mitä pienempi ero potilaan tiedollisilla odotuksilla suhteessa hänen kokemuksiinsa

tiedonsaannista on, sitä parempi mahdollisuus hänellä on kehittää hallinnan tunnettaan (Johansson 2006). Potilaan oman elämän hallinnan lisääntyminen on tärkeää, koska potilaat joutuvat ottamaan vastuuta omasta hoidostaan yhä enemmän ja aikaisemmin hoitoaikojen lyhentyessä ja hoitajaresurssien vähentyessä (Johansson ym. 2005, Kyngäs ym. 2007).

Potilasohjauksen keinoja ovat muun muassa havainnollistaminen eli demonstraatio, kirjallinen ohjaus ja suullinen ohjaus, ryhmäohjaus sekä puhelinohjaus. Hoitohenkilökunnan tulee hallita erilaisia potilasohjauksessa käytettäviä keinoja. (Lipponen ym. 2006.) Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaamiseen vaikuttaa se, mikä hoitolinja hänelle on valittu. Usein se on uuden lääkityksen aloitus, mikäli lääkitys ei ole potilaalle vasta-aiheinen. (Mäenpää 2015.) Lääkityksen aloituksessa käytetään yleensä suullista potilasohjausta, ja lääkityksestä riippuen sitä täydennetään kirjallisen ja puhelimitse tapahtuvan ohjauksen avulla (Wirlander 2019).

#### **4.1 Potilasohjaus tiedonsaantikeinona**

Potilasohjaus voidaan määritellä esimerkiksi tiedon antamiseksi tai vuorovaikutukseksi, joka liittyy hoitoprosessiin, valintojen tekemisen auttamiseksi tai toiminnoiksi, jotka liittyvät hoitotyöhön. (Kääriäinen 2007). Tiedon välittäminen on oleellista terveyttä edistävässä toiminnassa, koska se mahdollistaa terveyttä edistävien valintojen tekemisen (Pietilä ym. 2010, Voutilainen 2010). Terveyttä koskeva tieto on potilasohjauksen keskeinen perusta ja sen välittämistä potilaalle edellyttää laki (laki potilaan asemasta ja oikeuksista 785/92) sekä ammattietiikka (Leino-Kilpi & Välimäki 2009).

Potilaan oikeuksiin kuuluu saada tietoa terveydentilastaan, eri hoitovaihtoehtoista ja niiden vaikutuksista sekä kuntoutukseen ja hoitoon liittyvistä asioista ymmärrettävässä muodossa. (Vuori-Kemilä ym. 2005). Lisäksi henkilökunnan on huomioitava tietoa antaessaan potilaan ikä, koulutus ja muut yksilölliset ominaisuudet (kansanterveyslaki 785/1992, Ilveskivi 1997) ja laadukkaassa potilasohjauksessa on otettava väestörakenteen muutos huomioon. Se lisää vaatimustasoa ja hoitohenkilöstön on kyettävä yhä monipuolisempaan potilasohjaukseen erilaisin keinoin. (Hupli ym. 2012.) Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että henkilökunnan ei tulisi käyttää ammattitermistöä ja vieraskielisille sekä aisti- tai puhevikaisille henkilöille on hankittava tulkki mahdollisuuksien mukaan (Wirlander 2018).

Potilaiden tiedontarpeet ovat kasvamassa, ja he haluavat käyttää tiedonsaantioikeuttaan hyväkseen (Jarrett & Payne 1995). He myös tietävät terveyteensä liittyvistä asioista yhä enemmän (Jarrett & Payne 1995, Hupli 2004), tiedon avulla potilas hallitsee omaa tilannettaan ja hoitoonsa liittyviä asioita ja se auttaa myös ratkaisujen tekemisessä hänen omassa toiminnassaan (Mattila 2002, Leino-Kilpi 2009.) Lisäksi sen avulla potilas voi arvioida hoitohenkilökunnan tekemiä suunnitelmia ja toteutunutta hoitoa (Eloranta & Virkki 2001). Radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilas saa tietoa hyvin toteutuneen suullisen potilasohjauksen avulla ja sekä radiojodirefraktaariin kilpirauhassyövän lääkehoitoon laadituista kirjallisista ohjeista (Wirlander 2018).

Tieto on potilaan subjektiivinen oikeus ja potilasohjauksen keskeinen tavoite on edistää potilaan tiedonsaantia ja tukea häntä oman terveytensä, siihen liittyvien ongelmien ja hoidon hallinnassa (Hupli 2004, Paul 2008, Eloranta ym. 2010, Kyngäs & Hentinen 2009.) Potilaan motivaatio syntyy hänellä jo olemassa olevan tiedon ja tarvittavan tiedon välisestä ristiriidasta, kun potilas tunnistaa nykyiset tietonsa ja taitonsa tilanteeseen riittämättömiksi (Eloranta & Virkki 2001). Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan tulee hallita verenpaineen omamittaus lääkehoidon tukena ja ymmärtää miksi verenpainetta mitataan osana lääkehoidon toteutusta. Lisäksi potilasohjauksessa tavoitellaan usein asennemuutosta, ja Aavarinteen (1993) mukaan sen yhtenä edellytyksenä on asiaa koskevan riittävän tiedon oppiminen. Kun potilas on oma-aloitteinen ja aktiivinen ohjaussuhteessa, hän sovittaa uutta tietoa aikaisempaan tietoon ja tiedon arviointiin.

Toiminnan tasolla tämä tarkoittaa sitä, että laadukkaassa radiojodirefraktaarin kilpirauhaspotilaan potilasohjauksessa tukea voidaan antaa tiedollisesti, emotionaalisesti ja konkreettisesti, (Kyngäs & Hentinen 2009). Kääriäisen ja Kynkään (2004) mukaan se on tavoitteellista keskustelua ohjattavan oppimisen kehittämiseksi. Tiedollinen tuki käsittää sen, miten ymmärrettävällä tavalla potilaalle kerrotaan hoidon kannalta välttämättömät tiedot niin sairaudesta kuin hoidosta ja siitä, miten hyvin potilas on sisäistänyt ne. Tiedolliseen tukemiseen kuuluvat valmiudet, joita potilas tarvitsee itsensä hoitamiseen (Kyngäs & Hentinen 2009).

Ohjaaja voi mahdollistaa potilaan tiedon omaksumista ja ymmärtämistä hyödyntämällä kokemuksellista tietoa sekä ohjauksen soveltamista potilaan jokapäiväiseen toimintaan. (Arvinen 2008), potilaan mahdollisuudet osallistua omaan hoitoonsa ja siihen liittyvään päätöksentekoon vahvistuvat, kun potilas saa tietoa hoidostaan ja siihen liittyvistä asioista hoitohenkilökunnalta ja kykenee omaksumaan tämän



tiedon (Leino-Kilpi ym. 1999, Hupli 2004, Johansson 2006, Anderson & Funnell 2009). Tämän vuoksi on erittäin tärkeää, että radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilas saa hoitopaikan yhteystiedot ja kirjallista materiaalia mukaansa, jotta olla yhteydessä hoitopaikkaan, jos hänelle herää mieltä askarruttavia kysymyksiä ohjauksen jälkeen ja hän voi tarvittaessa tarkistaa tietoja kirjallisesta oppaasta.

Kaikki tunteisiin liittyvien asioiden käsittely sisältyy potilaan emotionaaliseen tukemiseen, jotta hoito ei häiritsisi potilaan arkielämää (Kyngäs & Hentinen 2009). Etenkin syöpäpotilaan ohjauksessa tulee kiinnittää huomiota emotionaaliseen ohjaamiseen. Tämä toteutuu käytännössä radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilaan tunteiden huomioimisena ja hänen tunteidensa hyväksymisellä ja hyväksymällä hänet omanlaisenaan yksilönä. Konkreettisella tuella tarkoitetaan välineellistä tukea, jonka avulla potilas pystyy edistämään hoitoon sitoutumistaan. (Kyngäs & Hentinen 2009, Parttimaa 2011.) Konkreettista tukea on esimerkiksi kirjallisten ohjeiden käyttö radiojodirefraktaaria kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan ohjauksessa ja niiden mukaan antaminen potilaalle.

Eettisiksi ohjeiksi potilaan hoitoon sitoutumista ohjaavaan toimintaan sopivat itsemäärääminen ja siihen liittyvä vapaus. (Kyngäs & Hentinen 2009). Itsemääräämisoikeus liittyy olennaisesti kohteluun, yhteiseen suunnitteluun ja tiedon saantiin potilasta ohjatessa ja siihen kuuluu saada palveluja, hoitoa ja huolenpitoa koskevaa tietoa (Vuori-Kemilä ym. 2005). Itsemääräämisen onnistuminen edellyttää, että vuorovaikutus ja hoitosuhde perustuvat luottamukseen ja ymmärtämiseen. (Etene 2001, Kyngäs ym. 2009). Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että hoitohenkilökunta varmistaa, että radiojodirefraktaaria kilpirauhassyöpää sairastava potilas on todella sisäistänyt ja ymmärtänyt vastaanottamansa tiedon (Leino-Kilpi ym. 1999, Hupli 2004, Johansson 2006, Anderson & Funnell 2009). Hoidon jatkuvuuden kannalta on oleellista, että potilas oman elämänsä asiantuntijana on osallisena ja tietoisena oman hoitonsa suunnitelmasta ja toteuttamisesta.

Useissa tutkimuksissa on käynyt ilmi, ettei tietoa anneta potilaiden mielestä riittävästi. (Timonen & Sihvonen 1998). Buckleyn ja kumppaneiden mukaan (2007) riittämättömällä tai vähäisellä tiedon saannilla on yhteys sairauden oireiden kokemiseen. Kun potilaalla on tietoa, hänellä on mahdollisuus hallita elämäänsä, ottaa vastuuta itsestään ja omasta terveydestään (Laitinen & Karhe 2000, Eloranta & Virkki 2011). Tämä toteutuu radiojodirefraktaarin potilaan ottaessa vastuuta omahoidostaan esimerkiksi kirjaamalla päivittäin verenpainearvonsa sekä muut tuntemuksensa ja lääkehoidon tai terveydentilan kannalta huomionarvoiset seikat hoitopäiväkirjaan. Potilaat ovatkin olleet pääsääntöisesti tyytyväisiä

saamaansa ohjaukseen silloin, kun he olivat saaneet riittävästi tietoa sairaudesta ja sen hoidosta (Kääriäinen & Kyngäs 2004, Heikkinen ym. 2006, Isola ym. 2007).

Huomioitava asia on se, että potilaalla on myös oikeus myös kieltäytyä hänen hoitoaan koskevasta tiedosta (laki potilaan asemasta ja oikeuksista 785/1992). Potilaan oikeutta kieltäytyä hoitoaan koskevasta tiedosta täytyy kunnioittaa. Potilasta ei voida velvoittaa vastaanottamaan hänelle suunnattua tietoa, koska potilas itse päättää osallistumisesta ohjaustilanteeseen ja sitä seuraavaan muutokseen. Ilman potilaan motivaatiota ohjaus on tuloksetonta. (Kyngäs & Hentinen 2009.) Potilas voi osallistua hoitonsa suunnitteluun omien resurssiensa ja lähtökohtiensa mukaan. Potilaalla on siis oikeus ottaa passiivisesti vastaan hänelle kuuluvat ja tarjotut palvelut. Hoidon edetessä potilaan mielipide voi kuitenkin muuttua ja hoitohenkilökunnan on pystyttävä reagoimaan potilaan muuttuneisiin tarpeisiin sekä näin turvata potilaan oikeuksien toteutuminen. (Laki potilaan asemasta ja oikeuksista 785/1992, Ilveskivi 1997.)

Toiminnan tasolla tämä toteutuu siten, että radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilas saa tietoa hyvin toteutuneen potilasohjauksen avulla ja sairautensa hoitoon laadituista kirjallisista ohjeista, ja näin hänellä on mahdollisuus osallistua oman hoitonsa suunnitteluun resurssiensa ja lähtökohtiensa mukaan. Tällöin hänellä on myös mahdollisuus ottaa passiivisesti vastaan hänelle kuuluvat ja tarjotut palvelut ja tällä tavoin turvataan potilaan oikeuksien toteutuminen käytännössä. Avoimuus potilaiden ja terveydenhuoltohenkilökunnan välillä lisää potilaiden luottamusta ammattihenkilöihin ja parantaa potilaiden myönteistä suhtautumista hoitoonsa (Ilveskivi 1997).

Ohjauksen odotukset on todettu kohdistuvan ohjauksen sisältöön ja laatutekijöihin. Laatutekijöinä pidetään potilaslähtöisyyttä, suunnitelmallisuutta ja ammatillisuutta (Hautamäki-Lamminen ym. 2010). Potilasohjauksen kehittäminen on tärkeää (Hupli 2004) ja laadukkaan potilasohjauksen kehittäminen on hoitotyön perus- ja täydennyskoulutuksen haaste. Terveysthuollon haasteena puolestaan on henkilökunnan potilasohjaustaitojen vahvistaminen ja toimivien palveluketjujen kehittäminen (Kääriäinen 2008, Lipponen ym. 2008). Tämän pro gradu -tutkielmassa nimenomaisena tavoitteena on tuottaa uutta tietoa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksen kehittämiseksi ja hoitohenkilökunnan potilasohjaustaitojen vahvistamiseksi käytännön hoitotyössä.

Potilasohjauksen kehittäminen potilaan yksilöllisistä tarpeista ja valmiuksista lähteväksi toiminnaksi mahdollistaa potilasohjauksen laadun kehittymisen ja vahvistaa hoitohenkilökunnan henkilökohtaista

potilasohjausosaamista (Kelo ym. 2013a, Kelo ym. 2013b). Esimerkiksi radiojodirefraktaarin potilaan lääkehoidon ohjauksen kehittäminen potilaan yksilöllisistä tarpeista ja valmiuksista lähteväksi toiminnaksi on varsin tarkasti säädeltyä ja säännösteltyä toimintaa. Sitä rajoittaa sekä lainsäädäntö ja toimialan omat Eettiset ohjeet. (Läkelaki 1987/395, Lääketeollisuus ry. 2017) Esimerkiksi lääkeyritysten tuottamat kirjalliset oppaat ovat usein hyvinkin yleisluontoisia, eikä niissä ole juurikaan eritelty ohjeistusta eri erityisryhmille, esim. diabeetikot, vanhukset, lapset ja niin edelleen, koska ne on kirjoitettu kyseistä lääkettä markkinoivan lääkeyrityksen toimesta, sitä valvovan kattojärjestön ohjeistuksen sääntelemänä sekä yrityksen lähtökohdista ja ehdoilla. Olisi mielenkiintoista tietää, kuinka suuri joukko potilaista kuuluu erilaisiin erityisryhmiin ja tarvitsisi yksilöllistä ohjausta juuri omista lähtökohdistaan. Pohdin tätä aihetta lisää luvussa 7.3. ”Jatkotutkimusaiheet” s. 150.

## 4.2 Suullinen potilasohjaus

Hyvä ohjaus lähtee hyvästä vuorovaikutuksesta, joten useimmiten sitä annetaan suullisesti. Hyvin onnistunut potilaan ohjaaminen edellyttää sairaanhoitajalta hyviä vuorovaikutustaitoja, ja vuorovaikutustaitojen merkitys kasvaa, kun lyhyessä ajassa pitää pystyä rakentamaan luottamuksellinen ohjaussuhde. (Hankonen ym. 2006). Vain vuorovaikutuksen avulla voi tulla ymmärtää ja tulla ymmärretyksi, ajatella, oppia, osallistua ja vaikuttaa (Repo & Nuutinen 2003). Hyvään vuorovaikutukseen vaikuttavat potilas–sairanhoitaja -suhde ja viestintä. (Hankonen ym. 2006). Viestintä on keino solmia ja ylläpitää yhteyttä ihmisten kesken (Repo & Nuutinen 2003). Ohjaus tapahtuu joko yksilö- tai ryhmäohjauksessa (Kyngäs ym. 2007).

Käytännössä useimmat potilaat kokevat yksilöohjauksen olevan kuitenkin itselleen mieluisampi vaihtoehto ja myös oppiminen on todettu näin tehokkaammaksi (Kyngäs ym. 2007). Yksilöllisellä potilasohjauksella on positiivisia vaikutuksia tiedonhallintaan (Buckley ym. 2007) ja sen avulla voidaan potilasta tukea oman elämänsä hallinnassa (Johansson 2006). Potilas, joka hallitsee omaa elämäänsä, kykenee toimimaan ja ajattelemaan omaksi parhaakseen. Oman kokemukseni mukaan käytännön hoitotyössä radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus tapahtuu aina yksilöohjauksena, olipa kyseessä sitten lääkärin tai hoitajan vastaanotto. Toki potilaan mukana on usein omainen tai omaisia.

Ohjauksella tuetaan potilasta löytämään omat voimavaransa, kannustetaan vastuunottoon omasta terveydestään ja hoitamaan itseään parhaimmalla mahdollisella tavalla. (Kyngäs ym. 2007, Kyngäs &

Hentinen 2009). Ohjauksen toteutumisesta seuraa oppimista, voimaantumista, itseohjautuvuuden lisääntymistä ja terveyden edistymistä sekä kansantaloudellisia säästöjä (Kääriäinen & Kyngäs 2004). Tieto on keskeinen osa potilaan voimavaroja ja potilasta voimavaraistavassa ohjauksessa potilaan yksilöllinen ja aktiivinen rooli korostuvat. Se edellyttää potilaalta aktiivisuutta vastuullisuutta, osallistumista ohjaukseen ja siihen liittyvään päätöksentekoon, sekä tietoisia päätöksiä uuden tiedon merkityksestä omaan päivittäiseen elämään (Novak 2002, Bastable 2003).

Eri tutkimusten mukaan potilas on voimavaraistunut, jos ja kun hänellä on tietoa, joka vastaa hänen omia odotuksiaan ja tietorakenteitaan, hän on tietoinen tiedosta sekä kykenee toimimaan tiedon avulla. Toiminnan tasolla tämä toteutuu esimerkiksi radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan arjessa siten, että hän on esimerkiksi tietoinen siitä, että lääkkeenoton yhteydessä nautittu ruoka saattaa hidastaa lääkkeen imeytymistä (Lenvima® -valmisteyhteenveto 2018) tai että rasvainen ruoka vähentää lääkkeen imeytymistä jopa 30 % (Nexavar® valmisteyhteenveto 2018) ja potilas kykenee toimimaan tämän tiedon mukaisesti.

Hoitajan tehtävänä on tukea potilaita, lisätä heidän voimavarojaan sekä parantaa heidän elämänlaatuaan. (Leino-Kilpi ym. 2008). Lisäksi potilaan tulee kokea itsensä arvostetuksi (Funnell ym. 1991, Anderson ym. 1995, Leino-Kilpi ym. 1999). Käytännössä tämä tarkoittaa, että hoitajan tehtävänä radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan voimavarastumista tukevassa ohjausprosessissa on toimia potilaan voimavarojen löytämisen tukena, auttaa häntä tunnistamaan voimavaravaihtoehtonsa, tukea häntä käyttämään ja arvioimaan voimavarojaan hoitotyön keinoin. Tämä toteutuu vaikkapa siten, että jos potilas epäilee saaneensa jonkin lääkkeeseen liittyvän haittavaikutusreaktion, esimerkiksi hänen kasvonsa punoittavat, voi hoitaja hoitotyön keinoin kannustamalla ja rohkaisemalla saada potilaan välttämään suoraa auringonvaloa ja käyttämään aurinkovoidetta, joka suojakerroin on vähintään 15. Tärkeää on myös tiedostaa, että voimavaroja ei voi antaa toiselle, mutta potilasta voi auttaa löytämään ne ja huolehtia siitä, hänellä on edellytykset käyttää voimavarojaan (Leino-Kilpi 2010), voimavarat ovatkin ihmisestä itsestään lähteviä, ja parhaimmillaan voimavarakeskeinen vuorovaikutus saakin potilaan sisäistämään terveyttä edistävät toimintamallit. (Kettunen ym. 2002.)

Käytännössä tämä toteutuu esimerkiksi siten, että potilasohjauksen avulla aktivoidaan radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilas kirjaamaan oman vointinsa päivittäin lääkehoitoonsa liittyvän hoitopäiväkirjaan. Tällainen erillinen hoitopäiväkirja on tehty vain sorafenibia lääkehoitona

saavalle potilaalle. Lenvatinibin kirjallisessa potilasoppaassa sen lopussa on varattu yksi sivu kysymyksiä varten ja lisäksi yksi sivu, mihin kirjoitetaan hoitokäyntien ajat ja paikat, eikä erillistä hoitopäiväkirjaa ole lainkaan. (Wirlander 2018.)

Potilaslähtöinen ohjaus rakentuu potilaan henkilökohtaisista oppimistarpeista. Yhdessä sairaanhoitajan kanssa radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilas tunnistaa asiat, jotka vaikuttavat hänen hoitoon sitoutumiseensa. He etsivät aktiivisesti toimintatapoja, jotka sopivat potilaalle hyvin ja joita tämä pystyy toteuttamaan. Tällainen seikka voi olla vaikka ihon säännöllinen kosteutus. Sairaanhoitaja käyttää katsekontaktia sekä ilmeitä ja eleitä ilmaistessaan kiinnostusta potilasta kohtaan. Lisäksi potilaan kiinnostusta herätellään ohjauksen aikana usein esittämällä kysymyksiä. (Kyngäs ym. 2007.) Istuma-asennolla sairaanhoitaja ilmaisee kuuntelemista ja läsnäoloa, esimerkiksi kun hoitaja istuu samalla tasolla kumartuen potilaan puoleen. Tällä asennolla sairaanhoitaja viestii, että hän on tässä tilanteessa vain potilasta varten. Perustan selkeälle ja ymmärrettävälle vuorovaikutukselle luo aktiivinen kuuntelu (Kyngäs ym. 2007), ja on tärkeää ottaa potilaan kertomat kokemukset huomioon, niitä voidaan käyttää laadukkaan potilasohjauksen kehittämisessä (Montin 2008).

Potilaan ohjaus voidaan toteuttaa monin eri tavoin, tämä koskee myös potilaan lääkehoidon ohjausta. Sairaanhoitajan kunnioitus potilasta kohtaan ilmenee ohjaustapahtumassa asiallisuutena ja ystävällisyytenä. Usein myös käytetään eri ohjausmuotoja rinnakkain esimerkiksi kirjallista ohjausta jonkin muun ohjausmuodon kanssa. (Lipponen ym. 2006.) Oheismateriaalina voidaan käyttää lääkehoidon ohjauksen tukena esimerkiksi radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan lääkehoitoon laadittuja potilasoppaita. Se, että sairaanhoitaja valmistautuu ohjaustapahtumaan etukäteen, muun muassa hankkimalla ohjausmateriaalia, kertoo kunnioituksesta potilasta kohtaan.

Suullisen ohjauksen lisäksi annetaan usein myös kirjalliset ohjeet, jotka ovat selkeässä ja ymmärrettävässä muodossa. Kirjallinen oheismateriaali käsittää erilaiset kirjalliset ohjeet ja -oppaat. (Hirvonen ym. 2007). ja se on todettu erityisen hyödylliseksi silloin kun aikaa suullisen ohjauksen toteutukseen on rajallisesti (Kyngäs ym. 2007). Lääkehoidon ohjauksessa hoitaja antaa radiojodirefraktaarille kilpirauhassyöpäpotilaalle joko sorafenibi- tai lenvatinibi -lääkehoitoon liittyvän kirjallisen potilasoppaan, riippuen siitä kummasta lääkehoidosta on kyse. Sorafenibi-potilasoppaan mukana annetaan lisäksi potilaan omahoitoa tukemaan hoitopäiväkirja. Suullisessa potilasohjauksessa voidaan tarkistaa, onko potilas ymmärtänyt kirjallisesti saamansa tiedot (Ghulam ym. 2006).

Hoitotyössä hoitajan tutustuminen potilaaseen antaa paremmat mahdollisuudet yksilöllisyyteen ja hyvään vuorovaikutussuhteeseen. Kun hoitaja huomioi ja hyväksyy potilaan yksilöllisyyden, varmistaa hän osaltaan sen, ettei potilaan ohjauksesta saama tieto jää pintapuoliseksi Näin hyödynnetään potilaan voimavaroja ja rohkaistaan häntä oma-aloitteisuuteen. (Heino 2005.) Ohjaajan esittämät kysymykset, ohjeet ja neuvot ovat apuna ohjattavan päätöksenteossa ja ohjaavat muutoksen käytännön toteutuksessa ja onnistuneessa ja terveyttä edistävässä ohjauksessa ohjaaja ymmärtää ohjattavan taustaa ja osaa kytkeä ohjauksen ohjattavan arkielämään ja kokemusmaailmaan, mikä on toimivan vuorovaikutuksen lähtökohta (Kygäs & Hentinen 2009). Toiminnan tasolla tämä tarkoittaa sitä, että hoitava lääkäri ja sairaanhoitaja tutustuvat kaikessa rauhassa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan potilaskertomukseen ja varaavat riittävästi aikaa ohjaustilanteelle, jotta kyetään rakentamaan mahdollisimman antoisa, vastavuoroinen keskustelu sekä kiireetön ja yksilöllinen ohjaustapahtuma.

Ohjaustapahtumassa on kiinnitettävä huomiota ymmärrettävän kielen käyttämiseen. Turhia erikoissanoja ja sairaalaslangia tulee käyttää mahdollisimman vähän. Ohjauksessa pidättäydytään suorien neuvojen antamisesta (Vehviläinen 2001, Kygäs ym. 2007), koska se auttaa ohjattavaa tekemään valintoja (Soohbany 1999). Puheen rytmittäminen ja tauottaminen antavat potilaalle mahdollisuuden tuoda esiin omia mielipiteitä ja lisäkysymyksiä aiheesta. Kynkään ja kumppaneiden mukaan (2007) keskusteltaessa asiakkaan kanssa palvelujen sisällöstä tulee huomioda hänen elämäntilanteensa, voimavaransa ja muut hyvälle hoidolle ominaiset tekijät sekä asettaa hoidolle tavoitteet. Tällöin on kunnioitettava potilaan elämäntilannetta ja pyrittävä neuvottelevaan työotteeseen (Kylmä ym. 2002, Kygäs & Hentinen 2009), sillä neuvottelu on käsite, jolle yhteistyö perustuu (Kääriäinen & Kygäs 2004).

Ohjattavan kannalta ohjaajan ja ohjattavan yhteinen neuvottelu motivoi häntä enemmän kuin suorien ja valmiiden ohjeiden antaminen (Kygäs & Hentinen 2009). Käytännön hoitotyössä tämä toteutuu siten, että radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaustilanteessa hoitava lääkäri tai sairaanhoitaja huomioi potilaan iän ja vastaanottokyvyn puhuttelutavassa sekä ohjauksen sisällössä. Tällöin ohjaajan ja potilaan vuorovaikutus rakentuu keskustelun välineiden, eli kohtelun, ymmärtämisen, tukemisen ja yhteistyön pohjalle, ja se kattaa ohjaajan ja ohjattavan fyysisen, kielellisen, ajatteluun ja tunteisiin liittyvän kaksisuuntaisen vuorovaikutuksen (Kygäs & Hentinen 2009). Toiminnan tasolla tämä tarkoittaa ohjattavan inhimillistä kohtaamista, välittämistä, avoimuutta, aitoutta, iloisuutta sekä hyväksyntää. Empatia, kuuntelu ja kysyminen ovat ohjattavan ymmärtämistä, auttamalla, rohkaisemalla ja vahvistamalla tuetaan ohjattavaa. (Kääriäinen & Kygäs 2004.)

Itse ohjausprosessin eteneminen voi olla muodollista ja systemaattista tai epämuodollista ja rutiininomaista sen tavoitteesta ja sisällöstä riippuen. (Virtanen ym. 2007). Laadukkaan potilasohjauksen tulisi olla asiakaskeskeistä ja kommunikoivaa sekä sisältää tiedottamisen, oppimisen ja opettamisen lisäksi myös viestintä. Laadun takaamiseksi viestinnän tulee olla selkeää ja kielenkäytön ymmärrettävää (Lipponen ym. 2006.) Hyvä viestintä ilmenee asian johdonmukaisena esittämisenä, minkä pohjalta potilas pystyy muodostamaan tilanteesta kokonaiskuvan. (Hankonen ym. 2006).

Potilasohjaus on olennainen osa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpöpotilaan hoitotyötä, ja potilaan oma arvio toteutuneesta hoidosta on keskeinen hoidon laadun mittari. Potilasta tulee pitää oman hoitonsa parhaana asiantuntijana, ja hänellä on itsemääräämisoikeuden lisäksi oikeus itseään koskevaan tietoon, hyvään hoitoon ja kohteluun. (Gröndahl & Leino-Kilpi 2013.) Potilaskeskeisessä ohjauksessa myös potilas on aktiivinen osallistuja ja oman hoitotiiminsä tasavertainen jäsen ja yhdessä hänen kanssaan laaditaan yksilöllinen hoitosuunnitelma (Suurnäkki 2010).

Yksilön aktiivinen omahoito ja vastuu terveydestään ovat tärkeä osa sairauden hoitoa ja ennaltaehkäisyä. Siinä painottuvat potilaan oman arjen asiantuntijuus, räätälöidyt hoitoratkaisut ja potilaan omien hoitopäätösten hyväksyminen. (Routasalo & Pitkälä 2009.) Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpöpotilaan ohjauksen tehtävänä on auttaa potilaita käyttämään omaksumaansa tietoa itselleen sopivalla tavalla terveyttä edistävästi ja oman tilanteen hallinnan vahvistamiseksi, kuten esimerkiksi sellainen seikka, että vaikka sorafenibihoitoa saava potilas nauttii saunomisesta kovasti, ja hän on tietoinen siitä seikasta, että hänen ei tulisi oleskella kuumassa (sauna) ja hänen tulisi välttää kuumaa vettä, niin hänen oman arjen räätälöity hoitoratkaisunsa se, että hän voi käväistä saunassa pikaisesti, kunhan on kietonut itsensä kylmällä vedellä kostutettuun pyyhkeeseen.

### **4.3 Kirjallinen potilasohjaus**

Ammatillisessa vuorovaikutuksessa työntekijän ote voi olla ohjaavampaa ja aktiivisempaa kuin asiakkaan. Silloin vuorovaikutus voi sisältää tiedottamista, neuvomista ja opettamista. (Vilen ym. 2008) Tiedottamisessa asiakas etsii puuttuvaa tietoa, tuolloin asiakas on tiedon vastaanottaja ja tiedonantajana toimii työntekijä (Onnismäki 2007). Tiedon antamisessa korostuu ohjattavan asian sisältö ja kirjallisen materiaalin käyttö, jolloin vuorovaikutus on vähäisempää kuin ohjauksessa ja neuvonnassa, ja tiedon antaminen on lyhyttä ja ajoittaista (Rycroft-Malone ym. 2000, Kyngäs & Hentinen 2009).

Neuvonnassa sairaanhoitaja tekee valintoja auttaakseen potilasta eli antaa suoria neuvoja potilaalle (Kyngäs & Hentinen 2009), Soohbanyn (1999) ja Kynkään ja kumppaneiden (2007) mukaan suoria ohjeita tulisi kuitenkin välttää. Neuvonnan haaste on juuri muutoshaluttomien potilaiden motivaation synnyttäminen, ei niinkään lääketieteellisen tiedon antaminen (Jallinoja ym. 2009). Koska potilaat eivät yleensä kykene muistamaan kuin osan suullisesta ohjauksesta, tulisi kirjallista potilasohjausmateriaalia käyttää yhdessä suullisen ohjauksen kanssa, sillä kirjalliset potilasohjeet vahvistavat ja täydentävät suullista ohjausta (Chan ym. 2002). Buckleyn ja kumppaneiden (2008) mukaan yksilöohjauksella on positiivisia vaikutuksia tiedonhallintaan ja kirjallinen materiaali voi lisätä kiinnostusta myös lisätiedon hankintaan.

Suullisen ohjauksen lisäksi potilaalle annetaan yleensä kirjalliset ohjeet, jotka ovat selkeässä ja ymmärrettävässä muodossa. Materiaali voidaan antaa potilaalle ennakoon, jotta potilas voi perehtyä siihen etukäteen. (Kyngäs ym. 2007, Kyngäs & Hentinen 2009, Karhunen 2011). Kirjalliset potilasohjeet ovatkin tärkeä ja yleisesti käytetty menetelmä tiedon välittämiseksi potilaille ja ne ovat yhä merkittävämpi osa potilaan hyvää hoitoa (Walsh & Shaw 2000, Salanterä ym. 2005). Hyvin laadittu kirjallinen materiaali auttaa potilasta sitoutumaan hoitoonsa ja kirjallisesta ohjauksesta kilpirauhassyöpäpotilas saa tukea suullisesti läpikäydyille asioille.

Ohje on kirjoitettava mahdollisimman yleiskielisesti ja selkeästi sanastoltaan ja lauserakenteeltaan (Hyvärinen 2005). Ohjeissa käytettävän sanaston ja terminologian on oltava johdonmukaista. Asiasisältö esitetään ytimekkäästi, ja lauserakenteiden pitää olla yksinkertaisia ja virkkeiden lyhyitä (Suomen standardoimisliitto, SFS 2012) ja lauseiden tulee olla helposti kertalukemalla ymmärrettäviä ja niissä ei saa olla liikaa yksityiskohtia. Selkeässä tekstissä sanat ovat yleiskielisiä, kappaleet ovat lyhyitä ja virkkeet helposti hahmottuvia (Hyvärinen (2005). Selkeä rakenne tekee oppaasta helppolukuisemman ja sisältöön liittyvät kuvat voivat lisätä, havainnollistaa ja täydentää oppaassa käsiteltävää asiaa. (Rentola 2008). Yksinkertaiset virkerakenteet pitävät ammattisanastoa sisältävänkin tekstin ymmärrettävänä (Hirsjärvi ym. 2014). Laadukkaat potilasohjeet ovat sisällöltään ja rakenteeltaan selkeitä ja niiden asiat etenevät loogisesti sekä niiden juonirakenteen on oltava kunnossa (Hyvärinen 2005). Hyvän oppaan laatimisessa tulee pitää mielessä sen kohderyhmä, kenelle, ja keitä varten opas kirjoitetaan, ja mitä sillä halutaan saavuttaa. Oppaan sisältöön vaikuttavat siinä käytettävä tyyli, kieli ja se, kuinka paljon kohderyhmällä on jo valmiiksi tietoa aiheesta.



Hyvin laaditun kirjallisen materiaalin ymmärrettävyyteen vaikuttaa asioiden esittämisjärjestys, joita voivat olla esimerkiksi aihepiirit, aika- tai tärkeysjärjestys. Esitysjärjestystä suunniteltaessa kannattaa pohtia, mitä tekstillä halutaan saada aikaan ja millaisessa tilanteessa sitä luetaan. (Hyvärinen 2005). Hyvärisen (2005) mukaan kirjallisten potilasohjeiden tärkein yksittäinen ymmärrettävyyteen vaikuttava seikka on asioiden tärkeysjärjestys, jolloin ohje tai opas aloitetaan merkityksellisimmästä asiasta ja lopetetaan vähäpätöisimpään. Potilaan motivoimiseksi ohjeen on hyvä perustella, miksi jokin asia tehdään, käskymuotoa käyttämällä aktivoidaan lukijaa. (Repo & Nuutinen 2003, Hyvärinen 2005.) Usein oma hyöty on toimivin perustelu, ja perustelut voidaan mainita aivan ohjeen alussa. (Repo & Nuutinen 2003.)

Potilasohjeen tulee olla tekstiltään huoliteltua. Luettavuutta lisäävät tekstin ulkoasu ja asianmukainen asettelu sekä sivujen taitto, mikä lisää tiedon jäsentelyä. Ohjeen kirjoittamisessa tulee noudattaa yleisiä oikeinkirjoitusnormeja. Tekstin ymmärtämistä hankaloittaa viimeistelemättömyys ja kirjoitusvirheet. Välimerkkien väärinkäyttö voi aiheuttaa tahattomia merkityseroja ja tulkintavaikeuksia ja huolimattomasti kirjoitettu ohje saattaa jopa ärsyttää lukijaa ja lukijan mahdollisesti jopa epäilemään kirjoittajan ammattipätevyyttä. (Hyvärinen 2005). Ohjeen pituudesta ei ole tarkkaa määritelmää, Hyvärisen (2005) mukaan hyvänä nyrkkisääntönä voi pitää sitä, että virkkeiden täytyy olla ymmärrettävissä ensi lukemalta ja tekstissä ei tulisi olla yli kymmenen senttimetrin pituisia kappaleita. Sekä Hyvärinen (2005) ja Barbazette (2013) korostavat otsikoinnin tärkeyttä kirjoittamisessa, sillä otsikointi parantaa tekstin luettavuutta ja jäsentää tietoa, sekä selkeyttää ja keventää ohjetta. Kappaleiden rakentamisessa kirjoittajan täytyy hahmottaa, mitkä seikat muodostavat asiakokonaisuuden. Onnistuneessa kappalejaossa jokainen kappale tulisi nimetä omalla otsikolla (Hyvärinen 2005).

Pääotsikolla kerrotaan tärkein asia, ja väliotsikot auttavat hahmottamaan tekstin sisältöä. Väliotsikoiden avulla lukija löytää nopeasti etsimänsä kohdan tekstistä, ja niiden avulla on helppo etsiä haluttu asiakokonaisuus. (Hyvärinen 2005.) Barbazetten (2013) mukaan materiaalia voi jäsentellä esimerkiksi sivunumeroinnin ja sisällysluettelon avulla. SFS (2012) jakaa Barbazetten näkemyksen sivunumeroinnista, sen mukaan yli kaksisivuisen ohjeen sivut numeroidaan, ja yli nelisivuiset ohjeet vaativat yleensä sisällysluettelon. Lisätietoa on mahdollista antaa otsikon ”Kirjallisuutta” alla (Hyvärinen 2005).

Salanterä kumppaneineen (2005) analysoi yliopistosairaalan kirjallisen potilasohjausmateriaalin, ja tutkimustuloksen mukaan hyvän kirjallisen ohjeen ominaisuus on sen opetuksellisuus eli ohjeen tarkoitus. Siinä on ilmoitettu sen kohderyhmä, sen tulisi olla toimintakeskeinen ja sisällöltään sellainen, että se käsittelee kaikkien tiedonalueiden tietoa. Lisäksi sen kieli ja rakenne tulee olla sellaisia, että teksti on aktiivimuodossa ja sävyiltään ohjaavaa. Visuaalisesti ohjeen tulee olla selkeä ja havainnollistava. (Salanterä ym. 2005.) Vilkan ja Airaksisen (2003) mukaan puolestaan on tärkeää pohtia, missä muodossa opas palvelee vastaanottajia (tässä yhteydessä radiojodirefraktaaria kilpirauhassyöpäpotilasta) optimaalisesti. Käytännössä potilasoppaat on toteutettu radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpään lääkkeitä markkinoivien lääkeyritysten puolesta painettuna versiona, koska käytännön työn lomassa sairaanhoitajien on vaivattominta ja nopeinta hakea tietoa painetusta oppaasta, joka on konkreettisesti käsien ulottuvilla työpisteessä. Oppaan jäsentelyä ja kieliasua on mahdollista arvioida Vilkan ja Airaksisen (2003) mainitsemien selkeyden ja johdonmukaisuuden kriteerien valossa.

Elorannan ja Virkin (2011) mukaan kirjallisen materiaalin käyttöä tulee lisätä potilasohjauksessa, koska potilaat joutuvat ottamaan vastuuta hoidostaan jo varhaisessa vaiheessa. mukaan. Ne onkin hyvä antaa ohjattavalle jo heti hoidon alussa, jolloin ohjattava voi rauhassa paneutua niihin ja miettiä itse lisäkysymyksiä seuraavaa ohjaustilannetta varten (Eloranta & Virkki 2011). Tulevaisuudessa kirjallisen ohjauksen merkitys korostuu entisestään, koska hoitoaikojen lyhentyessä ohjauksen tarve lisääntyy (Lipponen ym. 2006) ja potilasohjaus on myös toteutettava lyhyemmässä ajassa kuin aiemmin (Lipponen ym. 2006, Kyngäs ym. 2007). Kirjalliset potilasohjeet mahdollistavat tiedon tarkistamisen omassa rauhassa, silloin kun potilaalle itselleen parhaiten sopii (Johansson ym. 2003, Johansson ym. 2005). Vaikka potilaat haluavat, käyttävät ja arvostavatkin kirjallisia potilasohjeita (Kenny ym. 1998), ovat ne hyödyllisiä vain silloin kun potilas ymmärtää lukemansa tekstin oikein, ja noudattaa niitä (Wright 2003, Salanterä ym. 2005).

#### **4.4 Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus**

Suomessa kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta tutkimusaiheena on tutkittu jonkin verran, etupäässä eri ammattikorkeakoulujen opinnäytetöinä (Kallioniemi & Ylitolva 2008, Kuvaja & Pietiläinen 2010, Heino & Mäkelä 2014, Timperi 2014). Nämä tutkimukset poikkeavat omasta tutkimuksestani varsin olennaisesti, sillä niissä on tutkittu taudin varhaisemman vaiheen potilaiden potilasohjausta, eikä oman tutkimukseni mielenkiintona olevia, edenneempää tautia sairastavia radiojodirefraktaarien

kilpirauhassyöpäpotilaiden ohjausta. Tätä pro gradu -tutkielmaa varten tekemäni systemoidun kirjallisuuskatsauksen tuloksena löysin kaksi radiojodirefraktaaria kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan ohjausta käsittelevää julkaisua, joissa potilasohjaus nähdään potilaan proaktiivisena toimijana haittavaikutusten hallinnassa ja hoitamisessa (Brose 2014b, Walko & Grande 2014).

Kilpirauhassyöpäpotilas tarvitsee usein monenlaista tukea sairautensa aikana ja tämä alkaa hyvästä hoitosuhteesta. Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoito ja ohjaus tapahtuu moniammatillisen tiimin yhteistyönä kahdella tasolla, sekä endokrinologin, onkologin että asiantuntijasairaanhoitajan vastaanotoilla. Lääkärin antama ohjaus potilaalle tapahtuu useimmiten lääkärin vastaanotolla, jossa käydään hoitoneuvottelu. Hoitoneuvottelussa kartoitetaan kilpirauhassyöpäpotilaan sen hetkinen tilanne lääketieteelliseltä kannalta ja lääkäri käy potilaan kanssa läpi erilaiset hoitovaihtoehdot ja -linjaukset. Kilpirauhassyövän hoito suunnitellaan aina yksilöllisesti. Hoitoon vaikuttavia tekijöitä ovat potilaan yleiskunto, taudin levinneisyys, sairauden tyyppi, muut mahdolliset oheissairaudet ja potilaan omat toiveet hoitoaan koskien. (Mäenpää 2015.)

Ennen hoitopäätösten tekemistä potilaan tulisi saada riittävästi tietoa eri hoitovaihtoehdoista, niiden vaikutuksista ja toteutustavoista. Lääkärin tekemän potilaan kokonaistilanteen arvioinnin ja potilaan mahdollisten toivomusten perusteella neuvotellaan mahdollisista lisätutkimuksista, hoitomahdollisuuksista ja seurannasta. (Mäenpää 2015). Syövän hoito kehittyy (Kaikki syövästä 2019) ja uusia syöpälääkkeitä tulee markkinoille jatkuvasti. Usein syövänhoidossa yhdistelläänkin eri hoitomuotoja (Iivanainen ym. 2006). Viime vuosina on löydetty ja kehitetty täysin uudenlaisia keinoja hoitaa syöpää, ja Syöpätaudit -sivuston mukaan tulevaisuudessa syövän hoito painottuu erilaisiin yhdistelmä- ja täsmähoitoihin (Kaikki syövästä 2019). Tässä pro gradu -tutkielmassa rajataan tarkoituksellisesti radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus ainoastaan lääkehoidon ohjaukseen.

#### **4.5 Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan lääkehoidon ohjaus**

Lääkkeet ovat yleisin hoitomuoto terveydenhuollossa ja uusien lääkemuotojen myötä myös lääkkeiden käyttö on lisääntynyt (Härkönen ym. 2013). Turvallinen lääkehoito on suuri haaste lääkehoitoa toteuttaville ja tarvitaan tehokkaita keinoja edistämään lääkitysturvallisuutta (Sulosaari ym. 2010). Laadukas lääkehoidon ohjaus tarvitsee asianmukaiset toimintaedellytykset, joita ovat hoitohenkilöstön

riittävät ohjausvalmiudet ja ohjauksen toimintamahdollisuus (Lipponen 2014). Työyksikön lääkehoitosuunnitelman tulee kattaa koko lääkehoidon sisältö ja prosessi, lääkehoidon osaaminen ja lääkehoidon toteuttamista koskevat lupakäytännöt. Lääkehoidon ohjaus sisältyy lääkehoidon prosessiin (Inkinen ym. 2005.) Potilaiden on voitava luottaa siihen, että henkilökunta on koulutettua ja osaa antaa ajantasaista tutkittua tietoa sairauksista ja lääkityksestä (Terveystieteiden tutkimuskeskus 2011). Hoitajat saavat tietoa työssään tarvitsemista uusista lääkkeistä ja niiden oikeasta ja turvallisesta käytöstä muun muassa lääkeyrityksiltä. Käytännössä tämä toteutuu hoitohenkilökunnalle suunnatuissa esittely- ja neuvontatilanteissa ja kirjallisten, lääkärin määräämän hoidon tueksi tuotettujen potilasohjeiden toimittamisena hoitopaikkoihin.

Potilaalla on lain suoma oikeus lääkehoidon ohjaukseen. Laki potilaan asemasta ja oikeuksista määrittelee, että potilasta on hoidettava yhteisymmärryksessä hänen kanssaan ja potilaalla on tiedonsaantioikeus itseensä kohdistuvista hoitomenetelmistä ja niiden vaikutuksista sellaisella kielellä, että hän ymmärtää annetun tiedon. (laki potilaan oikeuksista ja asemasta 1992/785.) Jokaisella potilaalla on oikeus saada tietoa omasta hoidostaan ja sen vaikutuksista, lääkehoidossa tapahtuvista poikkeamista ja mahdollisista lääkityksen aiheuttamista haittavaikutuksista (Inkinen ym. 2005) Toimintamahdollisuudet laadukkaalle potilasohjaukselle edellyttävät hoitohenkilöstön riittävää perehdytystä ohjaukseen ja tarvittavia tiloja ohjauksen antamiselle. Ohjauksen laatu ja sisältö vaihtelee henkilökunnan käytettävissä olevan ajan, hoitajamitoituksen, osaston profiilin, hoitajan lääkehoidon tietämyksen ja ohjaukseen käytettävissä olevien tilojen mukaan. (Lipponen 2014)

Lääkehoidon ohjauksen toteutuksesta vastaavat sekä lääkärit että hoitohenkilöstö ja sairaanhoitaja on yleensä keskeisin lääkehoidon ohjausta antava ammattihenkilö (Nurit ym. 2009). Hänen tehtävänä on toteuttaa lääkärin antamia lääkemääräyksiä, lääkehoidon ohjaaminen, sen vaikutuksien arvioiminen ja siihen sitoutumisen edistäminen (Kinnunen & Sulosaari 2010). Sairaanhoitajan tulee osata ottaa ohjauksessa huomioon potilaan toiveet ja asenteet lääkkeiden käyttöä kohtaan (Fimea 2012) ja huomioida potilaan yksilöllisyys taustatietoineen ja valita ohjausmenetelmä, joka parhaiten tukee potilaan oppimista lääkehoitonsa toteuttamiseen (Huurre 2014). Sairaanhoitajaa/hoitohenkilökuntaa tulee myös kannustaa potilasta kysymään omasta lääkityksestään (Fimea 2012). Sairaanhoitajan lääkehoito-osaamisella on keskeinen asema tuettaessa potilaan omahoitoa (Fimea 2012) ja Beczen (2010) mukaan hänen tehtävänsä hoidon onnistumisessa on avainasemassa, koska monia vakaviakin sairauksia

voidaan tänä päivänä hoitaa lääkeshoidolla. Tällainen sairaus on esimerkiksi radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä.

Hoitohenkilökunnan tehtävänä on välittää oikeaa ajantasaista tutkittuun tietoon perustuvaa tietoa potilaille (Leino-Kilpi 2009). Jotta radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilas saisi pätevää, oikeaa, asianmukaista ja juuri hänen tilanteeseensa sopivaa ohjausta, päätöksenteon ja terveyteen liittyvien valintojen tueksi, tulisi häntä ohjaavan hoitajan seurata tutkimustietoa. Tutkimustiedon käyttö ohjauksessa edellyttää tutkimuksenluku- ja arviointitaitoja. (Kääriäinen 2008). Lisäksi sairaanhoitajan tulee tuntea lainsäädäntö, joka ohjaa lääkeshoittoa. Hoitosuositukset täydentävät lakia, ja niiden avulla varmistetaan, että potilas saa asianmukaista hoittoa (Kääriäinen 2007). Lääkeshen vaikutusten ja haittavaikutusten tunnistaminen kuuluu olennaisena osana lääkehoidon prosessiin (THL 2011) ja lääkehoidon osaaminen edellyttääkin sairaanhoitajalta jatkuvaa oman osaamisensa päivittämistä. (Sulosaari & Leino- Kilpi 2013).

Käytännössä kilpirauhassyöpähoitajat päivittävät tietojaan radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpän lääkkeistä ja niiden haittavaikutuksista hoitohenkilökunnalle suunnatuissa esittely- ja neuvontatilanteissa, alan koulutuspäivillä ja -tilaisuuksissa sekä kongresseissa ja seuraamalla säännöllisesti alan tutkimustietoa. Usein lääkeshen valmisteyhteenvedo sekä Pharmacia Fennica toimivat virallisina oppaina, ja tarvittaessa lääkeshen edustajalta saa tarvitsemansa tiedot nopeasti ilman että itse tarvitsee etsiä ja käyttää aikaa tiedon hakemiseen, varsinkin jos on kyse jostakin sellaisesta lääkeshen valmisteyhteenvedoissa olevasta olennaisesta seikasta, joka täytyy ottaa potilaan ohjauksessa huomioon, esimerkiksi potilaan lääkeannoksen säätämiseen liittyen. Myös kirjallisista potilasoppaista eli lääkärimääräämisen hoidon tueksi tuotetuista potilasohjeista saa arvokasta lisätietoa potilasohjauksen tueksi.

Lääkeshoito ja siitä annettava ohjaus ovat osa potilaan hyvää hoittoa (Inkinen ym. 2005) ja lääkehoidon ohjauksen tulee tapahtua lääkeshen aloituksen yhteydessä (Partanen & Lommi 2006, 2013). Antamalla lääkehoidon ohjausta tuetaan potilaan turvallista ja tehokasta lääkkeiden käyttöä (Regenstein ym. 2012). Potilaiden tulisi saada vähintään perustiedot lääkkeiden turvallisesta ja oikeanlaisesta käytöstä, lääkkeiden käyttöön liittyvistä riskeistä ja myös hyödyistä (Lääkepolitiikka 2020). Käytännön hoitotyössä radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksen tulee sisältää tiedot lääkkeiden oikeasta annostuksesta, antotavasta ja ohjeistus lääkeshen vaikutuksen seuraamisesta ja tavallisimpien haittavaikutusten seurannasta. On tärkeää varmistaa, että potilas on ymmärtänyt annetun ohjauksen

(Inkinen ym. 2005). Käytännössä potilasta voi esimerkiksi pyytää kertomaan juuri annetun ohjauksen sisältö omin sanoin ja täten varmistaa se, että potilas on sisäistänyt saamansa tiedon. Tiedon antaminen tukee potilaan sitoutumista lääkehoitonsa noudattamiseen (Inkinen ym. 2005) ja huomioimalla potilaan yksityisyys ohjausta annettaessa edistetään potilaan hoitomyöntyvyyttä ja sitoutumista hoitoonsa (Rinnekarri 2007). Potilaan sitoutuminen lääkehoitonsa toteuttamiseen on puolestaan edellytys hyvän hoidon toteutumiselle (Kynge & Hentinen 2009).

Lääkehoitoon sitoutumisella tarkoitetaan potilaan omaa osallistumista hoitoon niin, että se vastaa terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita (Sulosaari 2010). Käytännössä radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpäpotilas sitoutuu lääkehoitoonsa esimerkiksi siten, että hän ottaa lääkkeensä ja mittaa verenpaineensa annettujen ohjeiden mukaisesti, sekä käy säännöllisesti laboratoriokokeissa ja seurantakäynneillä. Potilasohjauksessa tarvitaan toimivat vuorovaikutus- sekä yhteistyötaidot potilaan ja sairaanhoitajan välillä (Kynge & Hentinen 2009) ja toimiva ohjaussuhde perustuukin hoitajan ja potilaan väliseen vuorovaikutukseen, jossa tärkeimpänä potilaat pitävät luottamuksellisuutta ja turvallisuutta. Onnistuneessa ohjaussuhteessa hoitaja ja potilas voivat olla myös eri mieltä. Tavoitteena on, että kumpikin toimii yhteistyössä yhteisten tavoitteiden saavuttamiseksi. (Kynge ym. 2007.)

Potilaat ovat nykyisin valveutuneita omaa hoitoaan koskevista asioista, heillä on tarve saada enemmän tietoa käyttämiensä lääkkeiden haittavaikutuksista ja perusteluja lääkitykseen tehtyihin muutoksiin (Gerlander ym. 2013) ja sen vuoksi on tärkeää ottaa heidät mukaan hoitoonsa koskevaan päätöksentekoon. Haittavaikutuksista informoiminen on olennainen osa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta, jotta lääkkeen käyttöä ei tarvitse keskeyttää, lopettaa kokonaan tai säätää annosta pienemmäksi. Usein potilaat eivät uskalla kertoa lääkehoidon aiheuttamista haittavaikutuksista tai vähättelevät niitä lääkehoidon lopettamisen pelossa. (Wirlander 2018.)

Kun potilas saa riittävästi tietoa läkehoidostaan, lisää se hänen tyytyväisyyttään omaan hoitoonsa (Taam-Ukkonen & Saano 2010). Tällä tavoin on mahdollista ehkäistä potilasta lopettamasta lääkitystään lievien tai ohimenevien haittavaikutusten ilmaannuttua (Partanen & Lommi 2006, 2013). Hoitohenkilökunnan tehtävänä on edistää terveyttä silloinkin, kun joudutaan kohtaamaan sairauden aiheuttamia muutoksia potilaan terveyteen (Pietilä ym. 2010).

Antamalla lääkehoidon ohjausta potilaille edistetään potilasturvallisuutta ja potilaiden sitoutumista lääkehoitoonsa (Härkönen ym. 2013) ja onnistuneella lääkehoidon ohjauksella varmistetaan potilaan itsehoidon onnistuminen lääkehoitonsa toteuttamisessa (Kaakinen 2013). On tärkeää, että potilaalle annetaan riittävästi tietoa lääkkeistä ja hän ymmärtää lääkehoitoa koskevien annettujen ohjeiden merkityksen, hänen täytyy saada tietoa siitä, kuinka lääke vaikuttaa niin pitkällä kuin lyhyelläkin aikavälillä. Myös lääkkeen negatiiviset vaikutukset tulee kertoa potilaalle, mutta hoidon eduista keskustellaan potilaiden kanssa enemmän kuin haitoista. Tietoa jaetaan sopivissa kokonaisuuksissa ja varmistetaan, että potilas on ymmärtänyt saamansa ohjeet. (Birks & Kaufman 2009.)

Potilaan on ymmärrettävä myös hoidon merkitys sairauden kannalta ja asioiden ymmärtäminen auttaa myös soveltamaan tietoa muuttuviin tilanteisiin. Kyky tiedon soveltamisesta käytäntöön tulee varmistaa, esimerkiksi pelkkä tieto radiojodirefraktaarin kilpirauhassyövän lääkehoidon tuomista hyödyistä on turhaa, ellei jos potilas ei ole omaksunut lääkkeen oikeaa annosta tai antotapaa. Käytännön tasolla tämä tarkoittaa esimerkiksi sitä, että sorafenibin valmisteyhteenvedon mukainen annostus on 400 mg kaksi kertaa päivässä (yhteensä 800 mg vuorokaudessa) ja tabletit tulee niellä vesilasillisen kanssa ilman ruokaa tai kohtalaisesti rasvaa sisältävän ruoan yhteydessä. Jos potilas aikoo nauttia runsaasti rasvaa sisältävän aterian, sorafenibitabletit on syytä ottaa vähintään tunti ennen tai kaksi tuntia aterian jälkeen vesilasillisen kera, koska on tiedossa, että rasvainen ruoka vähentää sorafenibin imeytymistä jopa 30 % verrattuna paastotilanteeseen. (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018.)

Antamalla lääkehoidon ohjausta tuetaan potilaan turvallista ja tehokasta lääkkeiden käyttöä. (Regenstein ym. 2012.). Ohjaus antaa potilaalle tietoa erilaisista hoitovaihtoehtoista ja riskeistä, joita lääkitykseen saattaa sisältyä (Tuorila 2013). Saamansa neuvonnan ja ohjauksen turvin potilaan tulee kyetä noudattamaan annettuja hoito-ohjeita, esimerkiksi käyttämään ja säilyttämään hänelle määrättyjä lääkkeitä oikein (Terveystieteiden tutkimuskeskus 2011). Esimerkiksi lenvatinibin valmisteyhteenvedossa (2018) on huomautus siitä, että tabletit tulee säilyttää alle 25° asteen lämpötilassa ja ne ovat herkkiä kosteudelle.

Runsaasti lääkkeitä käyttävillä potilailla mahdollisuus lääkehoitoon liittyvään haittatapahtumaan on suuri, koska lääkehoidon ohjauksen väärin ymmärtäminen voi aiheuttaa suuria riskipoiikkeamia lääkehoidon toteutuksessa. (Regenstein ym. 2012.) Rinnakkaislääkkeiden määrä ja niiden vaihtuvuus ovat riskitekijöitä lääkehoidossa. Lääkehoidon haittatapahtumat ovat yleisiä etenkin silloin, kun potilas

kotiutuu sairaalasta ja hänen lääkitykseensä on tehty muutoksia. (Kinnunen & Peltomaa 2009.) Lääkehoidon ohjauksessa tulee selvittää potilaan sen hetkinen tietämys läkehoidostaan, mitä tietoa potilas haluaa lääkityksestään ja mikä on potilaalle paras tapa omaksua tietoa (Taam-Ukkonen & Saano 2010). Jos läkehoidon ohjaus on puutteellista, voi riskinä olla esimerkiksi radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan sitoutumattomuus omaan hoitoonsa. Oikean tiedon avulla potilas kykenee noudattamaan lääkityksestä annettuja kotihoito-ohjeita. (Leino-Kilpi 2009.)

Laadukkaalla ohjauksella parannetaan potilaan asennetta sairautensa hoitoon ja tuetaan potilaan osaamista itsehoidossa (Kaakinen 2013). Potilaan omaiset tai läheiset on hyvä ottaa mukaan hoitoon, koska hoitohenkilökunnalla on mahdollisuus antaa omaiselle tai läheisille sekä tiedollista että emotionaalista ohjausta. Omaisten tiedot ja taidot voivat omalta osaltaan olla edistämässä onnistuneen läkehoidon toteutumista. (Kygäs ym. 2006.)

Koska uudet lääkkeet ovat tablettimuotoisia ja radiojodirefraktariin kilpirauhassyöpäpotilaiden hoito on pääasiassa poliklinista, vaaditaan sairaanhoitajilta hoitotyössä hyvää tietoperustaa ja ammattitaitoa potilaan sairauksiin liittyen. Tämä lisää myös sairaanhoitajien itsenäistä päätöksentekoa ja toimintaa potilastyössä (Kaunonen ym. 2012). Potilaiden lisääntynyt poliklininen hoito tuo enenevässä määrin hoitokontakteja sekä erikoissairaanhoidossa että perusterveydenhuollossa (Lipponen ym. 2002), joissa avopalvelujen merkitys on lisääntynyt (Mattila 2002), koska lyhyessä ajassa annetun ohjauksen vähimmäistavoitteena on mahdollistaa potilaan selviytyminen ja itsensä hoitaminen kotona (Johansson ym. 2002). Ohjauksen tehostaminen on tullut yhä tärkeämmäksi, sillä potilailta odotetaan selviytymistä toipilasaikana kotona, muutoksia elintavoissa sekä ottamalla enemmän vastuuta oman terveytensä hoidosta. (Kygäs ym. 2007, Lipponen ym. 2008.)

Lipponen ja kumppaneiden (2008) mukaan laadukkaaseen potilasohjaukseen vaikuttaa myös ohjaukseen käytettävä aika ja välineistö sekä riittävä ohjaus ja sen vaikuttavuus. Potilasohjaustilanteen lopussa ohjauksen keskeisten asioiden kertaaminen potilaan kanssa tukee tiedon omaksumista ja voimaantumista. Pyyttämällä potilasta osoittamaan sisäistämänsä tieto joko näyttämällä tai toistamalla saamia ohjeita voidaan varmistaa potilasohjauksen vaikuttavuus. (Johansson ym. 2002, Kääriäinen ym. 2005, Lipponen ym. 2006.) Lisäksi potilaalla täytyy aina olla mahdollisuus ottaa tarvittaessa yhteys sairaanhoitajaan, jolloin ohjaus voi tapahtua puhelimen välityksellä.



Puhelinohjauksen lähtökohta voi olla joko potilaan kontakti terveydenhuoltoon, esimerkiksi hoitoon hakeutumisen vuoksi, tai hoitajan kontakti potilaaseen, esimerkiksi hoidon seuranta ajatellen. Puhelinohjauksen on katsottu olevan yksi haastavimmista ohjaustavoista, sillä se vaatii ohjaajalta monipuolista tietämystä sekä taitoa erottaa potilaan kertomasta hänen tilanteeseensa oleellisesti vaikuttavat asiat. Lisähaastetta tuo se, ettei puhelimen välityksellä ohjattaessa voi hyödyntää lainkaan sanatonta viestintää. (Hirvonen ym. 2007.) Vaikka käytännön hoitotyössä radiojodirefraktaarin potilaan lääkehoidon seurannassa käytetäänkin jonkin verran puhelimen välillä tapahtuvaa ohjausta, on sen määrä kuitenkin niin vähäinen suhteutettuna suulliseen ja kirjalliseen potilasohjaukseen, että tässä pro gradu -tutkielmassa rajataan potilaan lääkehoidon ohjaus koskemaan vain suullista ja kirjallista potilasohjausta.

Tässä pro gradu -tutkielmassa terveydenhuoltohenkilöstön antama potilasohjaus radiojodirefraktaarille kilpirauhassyöpöpotilaalle käsitetään hoitotyön tavoitteellisenä, potilasta voimavaraistavana toimintana tai prosessina. Se on potilaan hoitoprosessiin liittyvää ammatillista vuorovaikutusta, jossa terveydenhuoltohenkilöstö tukee potilaan toimintakykyä, omatoimisuutta ja itsenäisyyttä käyttäen potilasohjauksessa apuna omia tietojaan ja taitojaan, kokemustaan, persoonallisuuttaan sekä sanallista viestintää ja kirjallista ohjeistusta, jossa hoitavan henkilökunnan on tehtävä merkinnät potilaan taudinmäärittämisestä, seurannan tai hoidon kannalta merkittävästä puhelinyhteydestä ja muusta vastaavasta konsultaatiosta ja hoitoneuvottelusta. Ohjaaja nähdään potilaan yhteistyökumppanina ja tukijana, joka toimii ohjausprosessin asiantuntijana säilyttäen itsellään vastuun ohjauksesta ja sen sisällöstä. Ohjattava potilas tai omainen on oman tilanteensa ja asiantuntija, joka osallistuu aktiivisesti oman terveysongelmansa ratkaisemiseen yhdessä ja yhteistyössä ohjaajansa kanssa.

Potilaskeskeisessä ohjauksessa potilas on aktiivinen osallistuja ja oman hoitotiimensä tasavertainen jäsen yhteistyössä hoitohenkilökunnan kanssa. (Montin 2008) ja hänen kanssaan laaditaan yksilöllinen hoitosuunnitelma (Suurnäkki 2010). Yksilön aktiivinen omahoito ja vastuu terveydestään ovat tärkeä osa sairauden hoitoa ja ennaltaehkäisyä. Siinä painottuvat potilaan oman arjen asiantuntijuus, räätälöidyt hoitoratkaisut ja potilaan omien hoitopäätösten hyväksyminen. (Routasalo & Pitkälä 2009.)

Oikein toteutettu, tehokas, turvallinen, taloudellinen ja tarkoituksenmukainen lääkehoito on keskeinen osa sekä potilasturvallisuutta että sosiaali- ja terveydenhuollon asiakkaan saaman palvelun laatua (Varhila 2016). Onnistuneella lääkehoidon ohjauksella varmistetaan potilaan itsehoidon onnistuminen lääkehoidonsa toteuttamisessa (Kaakinen 2013). On tärkeää, että potilas ymmärtää lääkehoitoa koskevien

annettujen ohjeiden merkityksen ja hänelle annetaan riittävästi tietoa lääkkeistä. Potilaan tulee olla tietoinen lääkkeen vaikutuksista ajan saatossa (Neuvonen 2013).

Kilpirauhassyöpäpotilas tarvitsee usein monenlaista tukea sairautensa aikana ja tämä alkaa hyvästä hoitosuhteesta. Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoito vaatii ammattiryhmien osaamisen kohdentamista ja oikeaa ajoittamista, sekä hoidon organisointia vaativissa ja muuttuvissa tilanteissa. Moniammatillisen tiimin tehokkuuteen vaikuttaa tiimin jäsenten tietoisuus ja luottamus omaan rooliin, hoitotyön asiantuntijuus ja arvostus eri ammattiryhmien jäseniä kohtaan sekä valmius yhteistyöhön. (Lukkari ym 2013, 134.)

Potilasohjaus vaatii verkostoitumista sekä moniammatillista yhteistyötä. (Peltoniemi 2007.) Ohjaajan motivaatiolla ja positiivisella asennoitumisella on vaikutusta elintapamuutosten tekemiseen, mutta ohjaajalta vaaditaan myös ohjauksen kehittämistä sekä moniammatillisen yhteistyön taitoja (Absetz ym. 2008), ja henkilökunnalta vaaditaan moniammatillisuutta muiden hoitoon osallistuvien tahojen ja yksiköiden kanssa. (Terveystieteiden tutkimuskeskus 2011). Tiedon ja eri näkökulmien kokoaminen yhteen ja vuorovaikutustietoinen yhteistyö edistävät moniammatillisuutta ja moniammatillisen yhteisön toimintaperiaatteissa tulee esiin kollegiaalisuus, työyhteisön kannustus ja tuki toisiaan kohtaan sekä arvostus ja hyväksyvä ilmapiiri. Siinä yhdistyvät jatkuva vuorovaikutus ja tarkoituksellinen ja tavoitteellinen toiminta, joka huomioi toimintaympäristönsä sekä sen toimintaa ohjaavat arvot ja tavoitteet. (Lukkari ym. 2013.)

Moniammatillisuuteen kuuluu mielestäni myös potilaan ja hänen läheistensä osallistuminen potilaan hoitoon liittyvissä päätöksissä sekä hyvä, avoin dialogi ja vuorovaikutus heidän kanssaan. Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoito vaatii ammattiryhmien osaamisen kohdentamista ja oikeaa ajoittamista, sekä hoidon organisointia vaativissa ja muuttuvissa tilanteissa. Sen tehokkuuteen vaikuttaa tiimin jäsenten tietoisuus ja luottamus omaan rooliin, hoitotyön asiantuntijuus ja arvostus eri ammattiryhmien jäseniä kohtaan sekä valmius yhteistyöhön. (Lukkari ym 2013.)

Radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoito ja ohjaus tapahtuu moniammatillisen tiimin yhteistyönä kahdella tasolla, sekä endokrinologin, onkologin että asiantuntijasairaanhoidajan vastaanotoilla. Potilaslähtöisyys korostuu, kun kokemusten tuomat tiedot ja taidot sekä sekä

asiantuntijuus ja halu ja kyky yhteistoiminnalliseen työskentelyyn valjastetaan potilaan parhaaksi monen eri ammattiryhmän kanssa.

Sekä itse syövän että syöpälääkehoitojen aiheuttamien oireiden ja haittojen tehokas lievittäminen ja hoitaminen on tärkeää sekä elämänlaadun että syöpähoitojen jaksamisen kannalta. Syöpälääkehoitoa jatketaan niin pitkään, kuin se on sairastuneen yleisvoinnin kannalta järkevää, elämänlaatu säilyy hyvänä ja lääkityksestä on enemmän hyötyä kuin haittaa (Kaikki syövästä 2019). Lääkehoidon toteutus, hoidon onnistuminen ja potilaan hoitoon sitoutuminen erittäin merkittäviä tekijöitä potilaan hyvinvoinnin kannalta, koska papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän lääkehoito on yleensä pitkäkestoinen, usein elinikäinen hoito, (Sky:n lausunto 2017).

## 5 TUTKIMUSAINEISTO JA -MENETELMÄN VALINTA

Aineiston käsittely on sen puhtaaksi kirjoittamista eli litterointia analyysia varten (Glaser 1992, Kylmä 2000). Tutkimuksen alusta asti tutkijan on myös kirjoitettava auki ne perustelut ja valinnat, jotka muodostavat tutkimusaineiston (Macdonald 2001). Aineiston analyysi perustuu ensisijaisesti induktiiviseen päättelyyn, jota tutkimuksen tarkoitus ja kysymyksenasettelu ohjaavat. Analyysi on systemaattinen prosessi, jossa aineistoa tutkitaan mahdollisimman avoimin kysymyksin: mitä tämä aineisto kertoo tutkittavasta ilmiöstä, mitä tässä tapahtuu, ja mistä tässä aineistossa on kyse. Kokonaisuudessaan analyysiprosessi tarkoittaa sitä, että aineisto puretaan ensin osiinsa. Tämän jälkeen yhdistetään samankaltaiset aineiston osat yhteen. Lopuksi aineisto kootaan uudelleen kokonaisuudeksi, joka vastaa tutkimuksen tarkoitusta ja tutkimustehtäviä (Glaser 1992, Kylmä 2000.)

Tutkimusmenetelmän valinnassa keskeisintä on se, millä menetelmällä tutkimuskysymyksiin saadaan parhaiten vastaus (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2013). Koska tutkimusongelma määrää sen, mitä tutkimusmenetelmää käytetään (Hirsjärvi & Hurme 2000). Tutkimusmenetelmän valinnan on oltava looginen ja ymmärrettävä suhteessa tutkimuksen tarkoitukseen (Kylmä & Juvakka 2012). Kirjallisuuskatsausten avulla on mahdollista hahmottaa jonkin aihealueen tai ilmiön tutkimustarvetta, tai se voi olla itse tutkimusmenetelmä, jonka avulla laaditaan synteesi aikaisemmasta tutkimustiedosta (Stolt ym. 2016).

Pyrin tällä kirjauskatsauksella hahmottamaan tutkimani ilmiön tutkimustarvetta ja sen avulla saatu tieto vastasi tutkimuskysymyksiini kattavimmin. Tutkimusmenetelmänä (kirjallisuuskatsaus) soveltuu menetelmänä erinomaisesti silloin, kun halutaan saada tietoa siitä, miten ja millaisista näkökulmista ilmiötä ja aihetta on tutkittu aiemmin. Siinä pyritään löytämään mahdollisimman paljon tutkimusaiheen kannalta relevantteja julkaisuja tietokannoista ja rekistereistä tehokkaasti ja organisoidusti. (Mäkelä & Punkari 2017). Laadullista tutkimusta käytetäänkin erityisesti silloin, kun mielenkiinnon kohteena olevasta aiheesta on vähän tai ei ollenkaan aikaisempaa tietoa tai tutkittavaan ilmiöön halutaan uusi näkökulma (Pope & Mays 1995, Green & Britten 1998.) Radiojodirefraktarin kilpirauhaspotilaan ohjauksesta on vain vähän aikaisempaa tietoa, ja siksi laadullinen tutkimusmenetelmä sopi hyvin pro gradu -tutkielmani tutkimusmenetelmäksi.

Hoitotieteellisessä tutkimuksessa voidaan käyttää joko kvantitatiivisia tai kvalitatiivisia menetelmiä tai niiden yhdistelmiä. Kvalitatiivinen tutkimusote on suosittua hoitotieteessä sen inhimillistä toimintaa ymmärtävän perusluonteen vuoksi ja koska usein on tavoitteena tuottaa käytännöllistä tietoa käytännön hoitotyöhön. Laadullisen tutkimusotteen yleisyyttä tukee se, että laadullisen terveystutkimuksen avulla on mahdollista kuvata hoitotodellisuuden erilaisia näkökulmia ja jäsentää niin hoidettavien kuin hoitavan henkilökunnan todellisuutta (Kylmä ym. 2003). Koska olen tässä pro gradu -tutkielmassa kiinnostunut radiojodirefraktaaria kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan ohjauksesta, on minulla ollut tutkimusasetelman valinnassa kriteereinä kohdeilmiön abstraktisuus ja subjektiivinen todellisuus, jota voi kuvailla vain laadullisin metodein, eikä silloinkaan kokonaisuutena, vaan ajallisena ja paikallisena todellisuutena. Laadullista tutkimusotetta tässä pro gradu -tutkielmassa tukee myös se, että Suomessa juuri tätä potilasryhmää ei ole tutkittu potilasohjauksen näkökulmasta. Tutkimusaineiston käsittelin laadullisesti.

Kirjallisuuskatsauksia on olemassa useita tyyppejä erityyppisille aineistoille ja eri tarkoituksiin (Niela-Vilén & Hamari 2016). Carterin & Kulbokin (1995) mukaan kirjallisuuskatsauksen tärkein tehtävä on kehittää tieteenalan teoreettista ymmärrystä ja käsitteistöä, kehittää teoriaa tai arvioida jo olemassa olevaa teoriaa Whitemore & Knafl (2005) ja Aveyard (2007) toteavat kirjallisuuskatsauksen tarkoituksen määrittämisen antavan suunnan koko prosessille. Ilman kirjallisuuskatsausta ei tutkittavaa aihetta voi ymmärtää kokonaisvaltaisesti (Booth ym. 2001) sen tarkoituksena on muodostaa kokonaiskuva siitä, mitä aikaisemmin on tutkittu ja mitä aiheesta jo tiedetään (Niela-Vilén & Hamari 2016). Tämä pro gradu -tutkielma tuo hoitotieteelliseen tutkimukseen lisäarvoa ja kehittää hoitotieteen teoreettista ymmärrystä ja käsitteistöä, sillä aiheesta on tehty aiemmin vain yksi osittain hoitotieteellinen tutkimus, jonka toinen kirjoittaja on sairaanhoitaja ja toinen farmaseutti, joten julkaisu on täten kirjoitettu puolittain hoitotieteen ja puolittain farmasian näkökulmasta (Walko & Grande 2014).

## 5.1 Kirjallisuuskatsaus

Gough ja kumppanit (2012) määrittelevät kirjallisuuskatsauksen siten, että sitä voidaan pitää erityisenä systemaattisena tutkimusmenetelmänä, joka perustuu prosessimaiseen tieteelliseen toimintaan. Sen tulee pohjautua kattavaan aihealueen ja ilmiön ajassa tuntemiseen. Se pyrkii olemassa olevan tutkimuskirjallisuuden systemaattiseen löytämiseen, laadun tarkasteluun, analyysiin ja synteysiin (Gough ym. 2012). Kääriäisen ja Lahtisen (2006) mukaan kirjallisuuskatsauksen tavoitteena pidetään hyvää

toistettavuutta sekä virheettömyyttä ja sen tarkoituksena on tiivistää mahdollisimman pätevää tietoa laajasta tutkimusskaalasta järjestelmällisesti. Katsauksessa pyritään systemaattisuuteen ja sen vaiheet on kuvattava niin yksityiskohtaisesti, että lukija voi arvioida jokaisen vaiheen toteutustapaa ja luotettavuutta (Booth ym. 2001, Holopainen ym. 2008). Tutkija tuntee tutkittavan ilmiön ja tutkimuksen aihealueen aikaisemman työhistoriansa perusteella kattavasti ja tässä pro gradu -tutkielmassa on tiivistetty pätevää tietoa mahdollisimman järjestelmällisesti saatavilla olevista eri lähteistä prosessinomaisesti.

Suhosen ja kumppaneiden (2016) mukaan systemoidun kirjallisuuskatsauksen avulla on mahdollista kuvata analyttisesti jostain aiheesta tehty tutkimus, mutta sen avulla voidaan myös sijoittaa oma tutkimus jo aikaisemmin tehdyn tutkimuksen kenttään (Gough ym. 2012). Siinä keskeinen piirre on vastauksen etsiminen tarkkaan, usein kliiniseen kysymykseen yhdistämällä eri tutkimusten tuloksia käytännön hoitotyön tai näytön esittämiseksi hyvien käytänteiden perustaksi (Suhonen ym. 2016). Tässä pro gradu -tutkielmassa on analysoitu kaikki saatavilla olevat sen ilmiötä käsittelevät tieteelliset artikkelit ja se voidaan sijoittaa samaan tutkimuskenttään Walkon & Granden (2014) kirjoittaman artikkelin (Management of Common Adverse Events in Patients Treated with Sorafenib: Nurse and Pharmacist Perspective) ja Brosen ja kumppaneiden (2014) tieteellisen julkaisun (Management of Sorafenib-related Adverse Events: A Clinician's Perspective) kanssa.

Kääriäisen ja Lahtisen (2006) mukaan kirjallisuuskatsaus on yksi luotettavimpia menetelmiä jo aiemmin tutkitun tiedon kokoamiseen ja esittämiseen ja lisäksi sen avulla voidaan osoittaa alkuperäistutkimuksen tarve tai välttää uusien, tarpeettomien tutkimusten käynnistämistä (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Kirjallisuuskatsausprosessin eri vaiheiden tuntemus helpottaa niiden ymmärtämistä (Magarey 2001) ja on edellytys itse katsausprosessille (Niela-Vilén & Hamari 2016). Kirjallisuuskatsauksen eteneminen tapahtuu seuraavasti: tarkan tutkimussuunnitelman laatiminen, tutkimuskysymysten määrittäminen, alkuperäistutkimusten haku, tutkimusten laadun arviointi ja analysointi lopuksi tulosten esittäminen (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Tämä pro gradu -tutkielma eteneminen noudatti Kääriäisen ja Lahtisen (2006) esittämää järjestystä. Se kokoaa kattavasti radiojodirefraktaarin potilaan ohjausta käsittelevän tutkimustiedon ja sen tarkoitus oli osoittaa, nouseeko tämän perusteella tarvetta lisätutkimukselle aiheesta.

Kirjallisuuskatsauksen tehtävänä voi olla tunnistaa ristiriitaisuuksia tai ongelmia valitussa kohdeilmiössä, ja sitä voidaan lähestyä pelkästään yhden mutta myös useamman tieteenalan

näkökulmasta. Poikkitieteellisessä kirjallisuuskatsauksessa halutaan kattava kuvaus ilmiöstä eri tieteen alojen näkökulmasta. (Suhonen ym. 2016.) Tässä pro gradu -tutkielmassa ilmiö kuvataan kattavasti eri tieteenalojen näkökulmasta ja se on poikkitieteellinen, sillä radiojodirefraktaarin potilaan ohjausta käsittelevästä aihealueesta hakutuloksena löytyi vain yksi puoliksi hoitotieteellinen (Walko & Grande (2014) ja yksi lääketieteellinen julkaisu (Brose ym. 2014b). Tämä pro gradu -tutkielma myös osoittaa, että aihetta on tutkittu todella vähän ja sitä tarvitsee tutkia lisää.

## **5.2 Tarkan tutkimussuunnitelman laatiminen**

Ensimmäinen ja kaikkein tärkein vaihe on määritellä kirjallisuuskatsauksen tarkoitus ja itse tutkimusongelma (Niela-Vilén & Hamari 2016). Tutkimussuunnitelmassa määritetään käytettävät tutkimuskysymykset, määritellään menetelmät aineiston hakemiseksi sekä tarkat tutkimusten valintakriteerit (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Siinä käytettävä metodi määräytyy katsauksen tarkoituksen ja saatavilla olevan aineiston perusteella (Whittemore 2005). Aloitin pro gradu -tutkielmani tekemisen määrittelemällä sen tarkoituksen ja tutkimuskysymykset. Laadin tarkan tutkimussuunnitelman, asetin työlleni alustavat tutkimustehtävät ja valitsin aineiston hakumenetelmät ja valintakriteerit, jotka ohjaajani hyväksyi maaliskuussa 2018.

## **5.3 Tutkimuskysymysten määrittäminen**

Kirjallisuushakuja varten tarvitaan soveltuvat hakusanat niistä muodostetut hakulausekkeet. Kattavat hakukriteerit vähentävät virheellisen katsauksen mahdollisuutta ja helpottavat olennaisen kirjallisuuden tunnistamista (Whittemore & Knafl 2005, Aveyard 2007). Tässä pro gradu -tutkielmassa hakusanat ja -kriteerit määriteltiin yhdessä informaatikon kanssa. Koska hakusanat on haettu yhdessä alan asiantuntijan (Oulun yliopiston informaatikko) ja haku toistettiin hänen kanssaan yhteensä kolmeen kertaan, uskoisin että onnistuin löytämään ja tunnistamaan hakutuloksista kaiken sen materiaalin, joka vastasi tutkimuskysymyksiini.

Kirjallisuushakustrategiaan kuuluu olennaisesti mukaanotto- ja poissulkukriteereiden muodostaminen (Whittemore & Knafl 2005, Aveyard 2007). Ne myös ohjaavat tutkimusten valintaa (Niela-Vilén & Hamari 2016). Tutkimukset valitaan tutkimuskysymyksiin perustuvien sisäänottokriteereiden avulla (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Muodostin mukaanotto -ja poissulkukriteerit siten että hyväksytyjen tutkimusten tuli sisältää asiasanat ”radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä” ja ”potilasohjaus”. Jos näitä

sanoja ei artikkelissa esiintynyt, jätin artikkelin hyväksymättä. Mukaanotto- ja poissulkukriteereiden muodostaminen takaavat sen, että katsaus pysyy suunnitellussa keskiössä (Whittemore & Knafl 2005, Aveyard 2007).

Tässä pro gradu -tutkielmassa mukaanotto- ja poissulkukriteereinä ovat seuraavat rajaukset: artikkelien tuli vastata tutkimuskysymyksiin, englannin kieli ja aikarajaus. Lisäksi artikkeleihin tuli olla pääsy Oulun yliopiston kirjaston kautta ja niiden tuli olla maksuttomia. Haku tehtiin ensimmäisen kerran marraskuussa 2016, se toistettiin informaation avustuksella joulukuussa 2017 ja tehtiin kertaalleen vielä huhtikuussa 2018. Viimeisellä hakukerralla kielirajauksia muutettiin siten, että hakuun otettiin mukaan englannin kielen lisäksi suomen kieli. Haut tehtiin Pubmed-, Cinahl-, Medic-, Arto- ja Scopus -tietokannoista. Aikarajaus määritettiin koskemaan 2007–2018 -ajanjaksoa. Nyt hakusanoina käytettiin "Thyroid Neoplasms", aikarajauksena oli vuodet 2007–2018, ja viitteitä saatiin 17 kpl. Kun hakuun lisättiin potilasohjausta käsitteleviä hakusanoja ("Thyroid Neoplasms" AND neuvo\* counsel\* "patient education" ohja\* potilasohja\* 2007 – 2018), saatiin tuloksia 0 kpl.

Tutkimusten valintaprosessi tehtiin seuraavasti: otsikon perusteella mukaan valitut, tiivistelmän perusteella valitut ja lopullinen artikkelien valinta tehtiin lukemalla koko tutkimus. Näin varmistetaan tutkimuksen toistettavuus. Tutkimusprosessin kuvaus on systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa yleensä iso osa koko tutkimusta. (Aveyard 2007) Olen tehnyt koko tämän prosessin ajalta tarkat muistiinpanot, jotka raportoin lopuksi. Kuvaus on syytä tehdä huolella, koska sen perusteella lukijat voivat arvioida, kuinka luotettavia tutkimustulokset ovat ja millaista hyötyä tutkimuksella voisi olla (Macdonald 2001).

Kirjallisuushaku on suunniteltu huolellisesti ja se on toteutettu käyttäen useaa tiedonlähdettä (Isojärvi 2017). Muodostamalla tutkimuksen mukaanotto- ja poissulkukriteerit pystytään rajaamaan saatu aineisto siten, että se vastaa tutkimuskysymykseen. Sen tulee olla vinoutumaton eli se ei rajaa pois maita, kieliä julkaisuvuotta, sitä, että onko koko artikkeli saatavissa ja tärkeimpänä vastaako se katsauksen tutkimuskysymykseen (Stolt ym. 2016, Isojärvi 2017). Muodostin mukaanotto- ja poissulkukriteerit mukaellen PICO-mallia (patients, population, intervention comparison, outcome). Tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit ovat kuvattuna taulukossa 1. (Taulukko 1.)



Taulukko 1. Tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteerit

Mukaanotto- ja poissulkukriteerit	
<u>Mukaanottokriteerit</u>	<u>Poissulkukriteerit</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artikkelien tuli vastata tutkimuskysymyksiin</li> <li>• Hyväksyttyjen artikkelien tuli sisältää asiasanat ”radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä” ja ”potilasohjaus”</li> <li>• Hakusanoina käytettiin "Thyroid Neoplasms" 2007 – 2018, ja viitteitä saatiin 17 kpl. Kun hakuun lisättiin potilasohjausta käsitteleviä, nyt hakusanoina käytettiin "Thyroid Neoplasms" 2007 – 2018, ja viitteitä saatiin 17 kpl. Kun hakuun lisättiin potilasohjausta käsitteleviä hakusanoja ("Thyroid Neoplasms" AND neuvo* counsel* "patient education" ohja* potilasohja* 2007 – 2018), saatiin tuloksia 0 kpl.</li> <li>• Englannin ja suomen kieli</li> <li>• Aikarajaus 2007–2018</li> <li>• Haut tehtiin marraskuussa 2016, joulukuussa 2017 ja huhtikuussa 2018 Pubmed-, Cinahl-, Medic-, Arto- ja Scopus –tietokannoista, artikkeleihin tuli olla pääsy Oulun yliopiston kirjaston kautta</li> <li>• Artikkelien tuli olla maksuttomia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artikkel ei vastannut tutkimuskysymyksiin eli sisältänyt sanoja radiojodirefraktaari kilpirauhassyöpä” ja ”potilasohjaus”</li> <li>• Artikkel oli muun kuin englannin- tai suomenkielinen</li> <li>• Artikkelin ei ollut pääsyä Oulun yliopiston kirjaston kautta</li> <li>• Artikkel oli maksullinen</li> </ul>

Koska tutkimuskysymykset nousevat tutkijan taustasitoumuksista, aikaisemmista tiedoista ja tutkimusintresseistä, tutkijan on tärkeää tunnistaa mahdolliset ennakko-oletukset katsauksen aiheeseen, sillä tutkijan pitää kyetä tuottamaan tietoa objektiivisesti. (Magarey 2001, Aveyard 2007). Edelleen Aveyardin (2007) mukaan on tärkeää, että tutkijalla on aito kiinnostus tutkittavaan ilmiöön, sillä se vahvistaa tutkijan motivaatiota saattaa katsausprosessi loppuun asti. Sekä Aveyardin (2007) Magareyn (2001) mukaan on huomioitavaa, että tutkijan toiveet ja ennakko-oletukset voivat vääristää todellista kuvaa aiheesta ja myös täten katsauksen lopputulosta.

Tässä pro gradu -tutkielmassa tutkijan kiinnostus tutkittavaan ilmiöön nousee tutkijan taustasitoumuksista, mutta niihin liittyvät ennakko-oletukset on vältetty sillä, että tutkija ei työskentele samassa toimintaympäristössä kuin aiemmin, eikä siten erittäin todennäköisesti enää kohtaa tutkimusilmiötä muissa yhteyksissä kuin tässä pro gradu -tutkielmassa. Tieteellisen tutkimuksen eettinen hyväksyttävyys, luotettavuus ja tulosten uskottavuus edellyttävät, että tutkimus tehdään noudattaen hyvää tieteellistä käytäntöä. Vastuu hyvän tieteellisen käytännön noudattamisesta kuuluu jokaiselle tutkijalle ja koko tiedeyhteisölle. Olen tutkijana pyrkinyt toteuttamaan tutkimukseni mahdollisimman tarkasti ja erityisen objektiivisella työskentelyotteella.

Tässä pro gradu -tutkielmassa kiinnostukseni kohteena on käytännön hoitotyöstä noussut radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan muuttunut ohjaustarve ja siihen liittyvät käytännön hoitotyön muutokset verrattuna aiempiin ohjaustilanteisiin. Tätä tukee lisäksi havainto siitä, että käytännön potilasohjaustyötä tekevän hoitohenkilökunnan valmiuksia ohjata radiojodirefraktaareja kilpirauhassyöpäpotilaita uusien lääkehoitojen käyttöönoton myötä täytyy lisätä. Olennaista tässä ilmiössä on ohjaamisen sisällön muuttuminen, ja koska sitä ei ole kansallisesti tutkittu ja tutkijaa pyydettiin sitä tutkimaan.

#### **5.4 Alkuperäistutkimusten haku ja tutkimusten laadun arviointi ja analysointi**

Kirjallisuuskatsausta tehdessä täytyy suorittaa järjestelmällinen tiedonhaku (Lehtiö & Johansson 2016) ja se on toteutettu käyttäen useaa tiedonlähdettä (Isojärvi 2017). Kirjallisuushaun avulla pyritään löytämään kaikki relevantit tutkimukset (Isojärvi 2017) ja alkuperäistutkimusten haku suoritetaan niistä saatavilla olevista tietolähteistä, joista oleellisen tiedon oletetaan löytyvän (Kääriäinen & Lahtinen 2006).

Kirjallisuushaku tulee suunnitella huolellisesti (Isojärvi 2017) ja tämän vuoksi tarvitaan strategia aikaisemman kirjallisuuden systemaattiseen hakuun (Whittemore 2005). Kirjallisuuden hakuprosessi on Whittemoren (2005) mukaan katsauksen luotettavuuden kannalta sen keskeisin vaihe ja siinä tehdyt virheet johtavat väärin johtopäätöksiin. Hakuprosessi on katsauksen aikaa vievin osioksi (Stolt ym. 2016). Hakuprosessin tulee olla läpinäkyvä ja kenen tahansa toistettavissa siten, että hakutulokset pysyvät samoina. (Mäkelä & Punkari 2017).

Tämän pro gradu -tutkielman aineisto koottiin kirjallisuuskatsauksen mallia soveltaen. Aloitin työn kirjallisuushaulla marraskuussa 2016 käyttämällä elektronisia viitetietokantoja. Päädyin kirjaston informaattikon avustuksella SCOPUS-, Medic-, Cinahl- ja PubMed- ja ARTO-viitetietokantoihin, sillä ne ovat tärkeimmät lääke- ja hoitotieteelliset tietokannat ja niiden avulla löytyviin artikkeleihin oli suureen osaan Oulun yliopiston kirjaston kautta maksuttomat oikeudet.

Aineistonkeruumenetelmää perustelen sillä, että halusin tähän pro gradu -tutkielmaani sellaista aineistoa, jossa ilmiötä (radiojodirefraktaarista kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan ohjaustarvetta) käsitellään eri tavoin eri yhteyksissä ja ilmiön tarkemman ymmärtämisen vuoksi oletan, että tekemäni kirjallisuushaku on tuottanut tutkimusongelman kannalta relevanttia aineistoa ja uskon että onnistuin löytämään ja tunnistamaan hakutuloksista kaiken sellaisen materiaalin, joka vastasi tutkimuskysymyksiini.

Aineiston analysointi vastaa tutkimuskysymyksiin, mutta siinä otetaan huomioon myös tutkimusten laatu (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Aineiston analyysivaiheessa perehdytään artikkeleihin tarkasti ja käydään aineistoa systemaattisesti läpi etsimällä tutkimuskysymyksiin vastaavia asioita mutta aineiston laatua tässä pro gradu -tutkielmassa ei varsinaisesti arvioitu. Sisällönanalyysi on laadullisen tutkimuksen perusanalyysimenetelmä, jonka avulla voidaan analysoida aineistoa ja sen avulla kerätty tietoa aineisto ryhmitellään sisällönanalyysin perusteella taulukkoon. Taulukossa on tutkimusaineistoni sisältö jaoteltu teemoittain haittavaikutuskategorioihin. Taulukko on pro gradu -tutkielman liitteenä ja se on nimetty seuraavasti: Sisällönanalyysi. Sorafenibihoiton aiheuttamat yleisimmät haittavaikutukset, niiden hallinta ja hoito. (Liite 1.)

Aloitin artikkelien valintaprosessin joulukuussa 2017 ja se päättyi tammikuussa 2018. Analysoimani artikkelit vastasivat tutkimuskysymyksiini ja tein koko prosessin ajan tarkkoja muistiinpanoja niistä. Systemoidut kirjallisuuskatsaukset pyrkivät kokoamaan tutkimustiedon käsiteltävästä aihealueesta (Grant & Booth 2009, Polit & Beck 2012). Tämän systemoidun kirjallisuuskatsauksen tulokset on esitetty seuraavassa luvussa.

## 6 TUTKIMUKSEN TULOKSET

Tämän pro gradu -tutkielman aineisto koostuu kahdesta tieteellisestä yhdysvaltalaisen kirjoittajien artikkelista (Walko & Grande 2014 ja Brose ym. 2014b). Molemmat artikkelit käsittelevät sorafenibilääkehoitoa sekä sorafenibin haittavaikutusten hoitoa, ja ne molemmat on julkaistu *Seminars of Oncology* -lehdessä helmikuussa 2014. Kirjallisuuskatsauksen avulla tehtyyn aineistohakuun ei löytynyt yhtään lenvatinibipotilaan ohjausta käsittelevää julkaisua.

Sekä Walkon & Granden (2014) ja Brosen ja kumppaneiden (2014b) artikkeleiden kirjoittamisvaiheessa sorafenibilla oli jo virallinen käyttöaihe maksa- ja munuaissyövissä (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008) ja sitä tutkittiin tuolloin kombibaationa kabesitabiinin kanssa etäpesäkkeisessä HER2-negatiivisessa rintasyövässä (Baselga ym. 2017) sekä ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä (Zhang ym. 2012). Lisäsi sillä oli lupaavia vaiheen kaksi tuloksia ja tietoa lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta erilaistuneessa kilpirauhassyövässä (Ahmed ym. 2008, Gupta-Abramson ym. 2008, Kloos ym. 2009, Brose ym. 2009), mikä johti siihen, että satunnaistettu, kaksoissokkoututettu, placebokontrolloitu vaiheen kolme radiojodirefraktaarin, erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden DECISION -tutkimus aloitettiin vuonna 2009, ja se rekrytoi viimeiset potilaansa 2012 (Brose ym. 2013, Brose ym. 2014b).

Brosen ja kumppaneiden (2014b) julkaisussa esitetty data sisältää myyntiluvan perusteena olevan vaiheen kolme maksa- ja munuaissyöpätutkimusten (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008) ja vaiheen kaksi erilaistuneen kilpirauhassyöpätutkimusten (Ahmed ym. 2008, Gupta-Abramson ym. 2008, Kloos ym. 2008, Brose ym. 2009) turvallisuusdatan, joka tuki sorafenibin hyväksymistä Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirastossa (FDA) radiojodirefraktaarin erilaistuneen kilpirauhassyövän hoitoon (Brose ym. 2014b). Sorafenibi sai virallisen käyttöaiheen ja myyntiluvan siihen Yhdysvalloissa vuonna 2013 (Bayer HealthCare and Onyx Pharmaceuticals, Inc., an Amgen subsidiary 2013) ja Euroopassa vuonna 2014 (EMA 2018). Tutkija ja klinikko Marcia S. Brose toimi DECISION -tutkimuksen päättäjänä (Brose ym. 2014a) sekä ensimmäisenä kirjoittajana toisessa tutkimusaineistoni artikkelissa, jossa hän kollegoineen kuvaa sorafenibin aiheuttamien haittavaikutusten hoitoa klinikon näkökulmasta (Brose ym. 2014b).

Brosen ja kumppaneiden (2014b) tutkimus kuvailee sorafenibihoidon haittavaikutusten hoitoa ja hallintaa hoitavan lääkärin näkökulmasta. Julkaisussa sorafenibin aiheuttamien haittavaikutusten hoitosuositukset ovat peräisin kirjoittajien omasta kliinisestä kokemuksesta ja kirjallisuudesta ja lopputulokseksi saatiin se, miten jatkuvan proaktiivisen potilasohjauksen avulla voidaan estää, hoitaa ja minimoida sorafenibihoidon negatiivisten haittavaikutusten aiheuttamat vaikutukset potilaan elämänlaatuun, jotta hän kykenee jatkamaan sorafenibihoitoa mahdollisimman pitkään. (Brose ym. ja 2014b).

Walkon ja Granden (2014) tutkimuksessa tarkastellaan sorafenibilla hoidettujen potilaiden haittavaikutusten hoitoa ja hallintaa sairaanhoitajan ja farmaseutin näkökulmasta. Tutkimustuloksi saatiin se, että sorafenibihoidon ensimmäisten haittavaikutusten tunnistaminen ja niiden hoidon aloittaminen tarpeeksi varhain, potilasohjaus ja avoin dialogi potilaan ja moniammatillisen hoitotiimin välillä sekä potilaan oma, mahdollisimman aikainen haittavaikutusten raportointi hoitohenkilökunnalle mahdollistavat haittavaikutusten tehokkaan hoidon ja hallinnan. Tavoitteena on se, että edellä mainituin keinoin voidaan vähentää tarvetta pienentää tai keskeyttää sorafenibiannostelua ja tällä tavoin mahdollistaa se, että potilas voi käyttää tehonsa osoittanutta lääkeannostelua niin kauan kuin on tarpeen. (Walko & Grande 2014.)

Molemmat julkaisut käsittelevät sorafenibihoidon yleisimpiä haittavaikutuksia yksittäin ja niissä on käytetty samaa haittavaikutusastekriteeristöä (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Walko & Grande 2014, Brose ym. 2014b) ja samaa MedDRA-haittavaikutusluokittelua, joita on käytetty myös sorafenibin tehoa tutkineissa maksa-, munuais- ja erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden tutkimuksissa (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008, Brose ym. 2014a.) Molemmat julkaisut erittelevät lisäksi haittavaikutusten hallinnan ja hoidon sisältäen potilasohjauksen ja korostavat potilasohjauksen tärkeyttä sorafenibihoidon onnistumisen lähtökohtana (Brose ym. 2014b, Walko & Grande 2014).

Vaikka aihe (sorafenibihoidon haittavaikutukset ja niiden hallinta) on molemmille julkaisuille lähes identtinen, on kirjoittajien lähestymistapa siihen kuitenkin aivan erilainen. Esimerkiksi Brose kumppaneineen (2014b) esittää julkaisussaan sorafenibin eri tutkimuksissa (munuais-, maksa- ja kilpirauhassyövät) tulokseksi saadut eri haittavaikutusprosentit jaoteltuna haittoittain (MedDRA) ja eri asteittain (CTCAE) sekä niiden sairauskohtaisen hoidon haittavaikutusasteittain. Lisäksi on Brose ja

kumppanit (2014b) käsittelevät sorafenibia lähtökohtaisesti sen farmakoterapeuttisen ryhmän, (sen että se kuuluu tyrosiinikinaasi-inhibiittoreihin) kautta, mutta sivuuttavat täysin sorafenibin vaikutusmekanismin, metabolian, farmakokinetiikan ja lääkeinteraktiot, kun taas Walko & Grande (2014) puolestaan paneutuvat niihin käsittelevät niitä huomattavan yksityiskohtaisesti.

Lääkeinteraktioiden osalta Walko & Grande (2014) tuovat esille muun muassa sellaisen olennaisen seikan, että kun tutkittiin kliinisissä tutkimuksissa sorafenibia midalotsaamin, omepratsolin tai deksametasonin kanssa, ja tarkoituksena oli arvioida sorafenibin farmakokineettisiä vaikutuksia CYP3A4-, CYP2C19- ja CYP2D6 -substraateilla, saatiin lopputulokseksi se, että on epätodennäköistä, että sorafenibin samanaikaisella käytöllä sellaisten lääkeaineiden, joiden aineenvaihdunta tapahtuu näiden entsyymien avulla tai jotka vaikuttavat näihin entsyymeihin, olisi kliinistä merkitystä. Silti Walkon & Granden (2014) mukaan tulee potilaita seurata huolellisesti käytettäessä sorafenibia yhdessä kapean terapeuttisen leveyden omaavien lääkeaineiden kanssa.

Walkon & Granden (2014) julkaisussa lähtökohtana onkin, että sorafenibihoidon aiheuttamat haittavaikutukset ovat lääkkeen tyypillisiä luokkavaikutuksia sen farmakoterapeuttiselle ryhmälle, ja että haittavaikutukset ovat johdonmukaisesti samoja sekä positiivissa että negatiivisissa tutkimuksissa ja että ne ovat ylipäättään samantapaisia kuin muillakin multikinaasi-inhibiittoreilla. Julkaisussaan he tarkastelevat sorafenibin aiheuttamia haittavaikutuksia osoittaakseen sorafenibin aiheuttamien haittavaikutusten samankaltaisuudet ja eroavaisuudet eri kasvaintyypeittäin myyntiluvan perusteena olevissa vaiheen kolme tutkimuksissa maksa- ja munuaissyövässä (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008) ja vaiheen kaksi erilaistuneessa kilpirauhassyöpä- ja edenneen rintasyövän tutkimuksissa (Ahmed ym. 2008, Gupta-Abramson ym. 2008, Kloos ym. 2009, Brose ym. 2009, Baselga ym. 2012) (Walko & Grande 2014.) Lisäksi Walkon & Granden (2014) mukaan muutamaa huomionarvoista asiaa lukuun ottamatta sorafenibin aiheuttamien haittavaikutusten hoito on lähestulkoon samanlaista, riippumatta kasvaintyyppistä (munuais-, maksa- tai erilaistunut kilpirauhassyöpä).

Brose kollegoineen (2014b) avaa julkaisussaan puolestaan sorafenibihoitoa saavien potilasryhmien eroja ja sorafenibihoidon aiheuttamien haittavaikutusten hoitoa sairauslähtöisesti. Brosen ja kollegoiden (2014b) mukaan eri potilasryhmät saattavat aiheuttaa klinikoille sorafenibihoidon suhteen erilaisia haasteita, koska sisäelimessä oleva syöpä, (kuten maksa- ja munuaissyöpä) ja ei-sisäelinperäistä syöpä, (kuten erilaistunutta kilpirauhassyöpää) sairastavien potilaiden hoito on usein luonteeltaan erilaista.

Tämä johtuu siitä, että potilailla saattaa olla mahdollisesti jo olemassa tiettyjä perustauteja. Esimerkiksi maksasyöpäpotilaalla voi olla piilevä kirroosi, erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastava potilas saattaa kärsiä kalsiumin puutoksesta tai munuaissyöpäpotilas saattaa sairastaa verenpainetautia ja kärsiä kalsiumin puutoksesta. (Brose ym. 2014b)

Alentuneen terveydentilan vuoksi lääkehoidon aiheuttamat haittavaikutukset lisääntyvät, mikä voi liittyä suoraan tai epäsuoraan sorafenibihoitoon. Sitä vastoin ei-sisäelinperäistä syöpää sairastavat, esimerkiksi juuri erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavat potilaat, ovat usein suhteellisen terveitä ja saattavat olla sorafenibihoitossa pitkään. Edellä esitetystä johtuen lähestymistapa haittavaikutusten hoitoon voi vaihdella potilasryhmittäin ja hoidon pituuden suhteen, mutta potilasryhmästä riippumatta menestyksellä haittavaikutusten hoito voi auttaa potilasta pysymään sorafenibihoitossa täydellä annostuksella ja tämän vuoksi pitämään yllä potilaan hyvää elämänlaatua. (Brose ym. 2014b.)

Julkaisut poikkeavat toisistaan hieman yllättäen myös lääkkeen annostelu- ja antotavan sekä annostelun säätämisen suhteen. Sorafenibin annostelusta Brose ja kumppanit (2014b) toteavat julkaisussaan seuraavasti: Sorafenibin annostelu on 400 mg sorafenibia ilman ruokaa ja se otetaan suun kautta kaksi kertaa päivässä. Walko & Grande (2014) puolestaan esittävät, että sorafenibin suositusannostelu on 400 mg suun kautta kahdesti päivässä ilman ruokaa tai vähintään tunti ennen ateriala tai kaksi tuntia aterian jälkeen. Nämä Brosen ja kumppaneiden (2014b) sekä Walkon & Granden (2014) julkaisemat lääkkeen annostelu- ja antotapa ovat sorafenibin yhdysvaltalaisen valmisteyhteenvedon mukaiset (Nexavar prescription information) ja se poikkeaa sen eurooppalaisesta vastineesta sorafenibin antotavan suhteen siten, että eurooppalaisessa sorafenibin valmisteyhteenvedossa (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018, 2) mainitaan seuraavasti:

”Nexavar®-valmisteen suositeltu annos aikuisille on 400 mg sorafenibia (kaksi 200 mg:n tablettia) kahdesti vuorokaudessa (eli yhteensä 800 mg vuorokaudessa)”.

Sorafenibin antotavasta sen valmisteyhteenvedon (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018, 3) mukaan todetaan seuraavasti:

”Suun kautta. Suositus on, että sorafenibi otetaan ilman ruokaa tai vähän taikka kohtalaisesti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. Jos potilas aikoo nauttia runsaasti rasvaa sisältävän aterian, sorafenibitabletit on syytä ottaa viimeistään tuntia ennen tai 2 tuntia aterian jälkeen. Tabletit tulisi niellä yhdessä vesilasillisen kanssa.”

Poiketen yhdysvaltalaisesta vastineestaan sorafenibin eurooppalainen antotapa siis sallii sen, että lääke otetaan ruoan kanssa, mutta edellyttää, että tällöin ruoka on vähärasvaista. Sellaista tietoa, miten käsite ”vähärasvainen ruoka” käsitetään sorafenibin valmisteyhteenvedossa (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018), ei ole. Sorafenibin valmisteyhteenvedon (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018, 17) farmakokinetiikka -osiossa kohdassa imeytyminen ja jakautuminen todetaan ruoan sisältämästä rasvasta kuitenkin seuraavaa:

”Suun kautta otettujen sorafenibitablettien keskimääräinen suhteellinen biologinen hyötyosuus on 38–49% verrattuna suun kautta otettavaan liuosmuotoiseen lääkkeeseen. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tunneta. Sorafenibin pitoisuus plasmassa on korkeimmillaan n. 3 tunnin kuluttua oraalisesta annosta. Kun sorafenibia annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, väheni sorafenibin imeytyminen 30% verrattuna paastotilanteeseen. Keskimääräiset C<sub>max</sub>- ja pitoisuuspinta-ala-arvot suurenvat suhteessa vähemmän, kun annos ylitti 400 mg kahdesti vuorokaudessa.”

”Sorafenibi sitoutuu ihmisplasman proteiineihin in vitro 99,5-prosenttisesti. Sorafenibin toistuva annostelu 7 vuorokauden aikana, johti 2,5–7-kertaiseen kumulaatioon verrattuna kerta-annokseen. Sorafenibipitoisuudet saavuttavat vakaan tilan 7 vuorokaudessa, jolloin suurimman ja pienimmän keskimääräisen pitoisuuden suhde on alle 2. Sorafenibin vakaan tilan pitoisuus arvioitiin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa (DTC), munuaissyöpää (RCC) ja hepatosellulaarista karsinoomaa (HCC) sairastavilla potilailla käytettäessä annosta 400 mg kaksi kertaa päivässä. Korkein keskimääräinen pitoisuus havaittiin erilaistunutta DTC:tä sairastavilla potilailla (noin kaksinkertainen verrattuna RCC:tä ja HCC:tä sairastaviin potilaisiin), vaikka vaihtelevuus oli korkea kaikilla tuumorityypeillä. Syytä korkeampaan pitoisuuteen DTC potilailla ei tunneta.”

Myyntiluvan perusteena olevien maksa- ja munuaissyövän vaiheen kolme sorafenibitutkimuksissa (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008) potilaiden sorafenibiannostelua jouduttiin pienentämään, koska sorafenibi aiheutti joillekin potilaille haittavaikutuksia. Munuaissyöpätutkimuksessa sorafenibin annostusta jouduttiin pienentämään 13 % potilaista (Escudier ym. 2007), maksasyöpätutkimuksessa 26 % (Llovet ym. 2008) ja hoidon keskeytyksiä oli vastaavasti munuaissyöpätutkimuksessa 21 % (Escudier ym. 2007) ja maksasyöpätutkimuksessa 44 % potilaista haittavaikutusten vuoksi (Llovet ym. 2008). Kaikkein tavallisimmat haittavaikutukset, jotka johtivat annostuksen pienentämiseen tai keskeyttämiseen molemmissa kasvainryhmissä, olivat käsi-jalka -oireyhtymä (HFSR) ja ihottuma tai ihon kuoriutuminen ja ripuli. (Walko & Grande 2014.)



Sorafenibihoidon useimmin aiheuttamat asteen yksi ja kaksi haettavaikutukset, kuten erilaiset ihoreaktiot, ripuli, uupumus ja korkea verenpaine ovat hallittavissa potilaan proaktiivisella hoidolla ja huolenpidolla. Niiden hoidon tavoitteena on saada potilas pysymään täydellä hoitoannostelulla ilman hoidon keskeytyksiä niin pitkään, kuin on mahdollista. (Walko & Grande 2014.) Walko ja Grande (2014) esittävät julkaisussaan myös HFSR:n, ripulin ja korkean verenpaineen aiheuttamien haettavaikutusten hoitoalgoritmit.

Brose kumppaneineen (2014b) käsittelee haettavaikutusten yleisyyttä sairauslähtöisesti ja toteaa, että hoitoannoksen pienentäminen tai hoidon keskeytys on perusteltua haettavaikutusten ilmetessä, ja julkaisussa esitetään tautikohtaisesti HFSR:n, ripulin ja närästyksen, uupumuksen, korkean verenpaineen ja eri kardiovaskulaaristen haettavaikutusten hoitoalgoritmit sekä maksasyöpöpotilaiden maksan porttilaskimopaineen ja maksan laskimoaiheuttamien haettavaikutusten hoitosuosituksat. (Brose ym. 2014b.)

Asteen kolme ja neljä vakavammat haettavaikutukset saattavat vaatia hoidon väliaikaista keskeytystä tai hoitoannostuksen pienentämistä. (Walko & Grande 2014, Brose ym. 2014b). Walkon & Granden (2014) mukaan sorafenibiannostuksen pienentäminen kerran päivässä tai joka toinen päivä tapahtuvaan annostukseen voi olla perusteltua riippuen siitä, miten potilas sietää lääkettä ilman keskeytyksiä. Sorafenibin joka toinen päivä -annostelu poikkeaa sorafenibin eurooppalaisesta valmisteyhteenvedosta (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018, 2) sillä siinä todetaan sorafenibiannoksen säätämisestä seuraavasti:

”Jos annoksen pienentäminen käy välttämättömäksi heptosellulaarista karsinoomaa (HCC) tai edennyttä munuaissyöpää (RCC) hoidettaessa, Nexavar-annosta pienennetään kahteen 200 mg:n tablettiin sorafenibia kerran vuorokaudessa. Jos annoksen pienentäminen käy välttämättömäksi erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa (DTC) hoidettaessa, Nexavar-annosta pienennetään 600 mg:aan sorafenibia vuorokaudessa (kaksi 200 mg:n tablettiä ja yksi 200 mg:n tabletti 12 tunnin välein). Jos annosta on pienennettävä edelleen, Nexavar-annosta voidaan pienentää 400 mg:aan sorafenibia vuorokaudessa (kaksi 200 mg:n tablettiä 12 tunnin välein) ja tarvittaessa edelleen pienentää yhteen 200 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa. Ei-hematologisten haettavaikutusten parannuttua Nexavar-annosta voidaan suurentaa.”

Tietoa siitä, miksi sorafenibin yhdysvaltalainen valmisteyhteenveto poikkeaa myös antotavan, eli sorafenibitablettien ottamisesta vesilasillisen kanssa, ja annostelun säätämisen suhteen eurooppalaisesta vastineestaan ei ole. Lääkkeen valmisteyhteenveto on virallinen asiakirja ja lakidokumentti, joka sisältää oleellista tietoa lääkevalmisteesta, sen käytöstä sekä lääkkeen hyödyistä ja haitoista (Euroopan komissio 2019) ja se tulee hyväksyttävä jokaisen lääkevalmisteenmyyntiluvan hakumenettelyn yhteydessä ja päivittää koko lääkkeen elinkaaren ajan uuden tiedon ilmaantuessa (Euroopan lääkevirasto 2019). Eri tutkimusten mukaan kuitenkin useiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoja vertailtaessa on todettu huomattavaa epäjohtonmukaisuutta sekä vaihtelua, kun samojen lääkeaineiden valmisteyhteenvetoja on vertailtu toisiinsa esimerkiksi USA:n ja Euroopan markkina-alueilla (Kesselheim ym. 2013, Pfistermeister ym. 2014).

## **6.1 Sorafenibihoidon aiheuttamat erilaiset iho-oireet**

Kaikkein tavallisimpia sorafenibihoitoon liitetystä haittavaikutuksista ovat erilaiset iho-ongelmat, muun muassa HFSR ja ihottuma, ja ne esiintyvät yleensä asteen yksi ja kaksi haittavaikutuksina (Walko & Grande 2014). Brose ja kumppanit (2014b) yhtyvät Walkon ja Granden (2014) näkemykseen että yleisin haittavaikutus, joka vaikuttaa potilaan elämänlaatuun on HFSR ja ihottuma, mutta Brose kollegoineen kliinikkoina (2014b) kuvailevat myös millaista sorafenibihoidon aiheuttama ihottuma on: se esiintyy usein punanäppyläisenä joko vain raajoissa tai myös koko kehossa. Walkon ja Granden (2014) mukaan HFSR ja ihottuma ilmenevät yleensä ensimmäisten kuuden hoitoviikon aikana ja mikäli ne pääsevät pahenemaan asteiden kaksi ja kolme haittavaikutuksiksi, niillä on tilastollinen merkitsevyys potilaan kokemaan elämänlaatuun.

Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan TARGET -tutkimuksen (munuaissyövän myyntiluvan perusteena oleva vaiheen kolme tutkimus) (Escudier ym. 2007) alaryhmäanalyysissä HFSR:aa näytti esiintyvän eniten hoidon alussa; syklissä yksi (29 %) ja sykleissä kaksi (16 %), kolme (3 %) ja neljä (1 %). Asteen kolme–neljä haittavaikutukset esiintyivät myös useimmiten hoidon alussa, sykleissä yksi–viisi ja seitsemän (Escudier ym. 2007). Vaiheen kaksi kilpirauhassyöpätutkimuksessa HFSR:aa todettiin yleisimmin syklissä kaksi ja se väheni sykliin kuusi mentäessä. Näistä potilaista oli asteen kaksi (39 %) ja asteen kolme (10 %) haittavaikutuksia ja 31 % potilaista täytyi vähentää annosta HFSR:n vuoksi. (Brose ym. 2014a.)

Kirjoittajien kliiniseen kokemukseen perustuen Brose ja kollegat (2014b) suosittelevat, että hoitava lääkäri tapaa potilaan kahden viikon välein sorafenibihoidon alusta ensimmäiset kaksi kuukautta, jotta HFSR:n hoito olisi proaktiivista. Asteen yksi ja kaksi HFSR:ssa potilaat voivat yleensä jatkaa sorafenibihoitoa annostelua muuttamatta. Potilaan kokema sietämätön asteen kaksi haittavaikutus, joka ei parane yhdellä tai kahdella hoitotauolla tai asteen kolme haittavaikutus, (potilas ei esimerkiksi pysty kävelemään), vaatii sorafenibiannostelun pienentämistä. (Brose ym. 2014b.)

Brosen ja kumppaneiden (2014b) oman kliinisen kokemuksen mukaan HFSR ei näyttäisi kuitenkaan pahentuvan enää kolmen hoitokuukauden jälkeen. Tätä havaintoa tukee myös Ratainin ja kumppaneiden (2006), Escudierin ja kollegoiden (2007) sekä Llovetin ja kumppaneiden (2008) havainnot siitä, että sorafenibihoidon ihohaitat esiintyvät yleensä heti lääkehoidon alussa. Sorafenibillä munuaissyövässä tehdyn TARGET-tutkimuksen (Escudier ym. 2007) alaryhmäanalyysissä HFSR:aa todettiin eniten ensimmäisen hoitosyklin aikana (92 %) ja seuraavissa sykleissä kaksi, kolme ja neljä (16 %, 3 % ja 1 %). Yhden syklin pituus oli kuusi viikkoa (Hutson ym. 2010). Asteiden kolme ja neljä HFSR:aa esiintyi myös yleisimmin hoidon alussa, sykleissä yksi–viisi ja seitsemän. (Escudier ym. 2007.)

Sorafenibin valmisteyhteenvedon (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018) tautikohtaisissa varoituksissa todetaankin siten, että jos potilaalla epäillään haittavaikutuksia, saattaa näiden hoitaminen edellyttää sorafenibihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä, esimerkiksi sorafenibilla tehdyssä kilpirauhassyöpätutkimuksessa (Brose ym. 2014a) jouduttiin hoito keskeyttämään 37 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 35 %:lla potilaista jo sorafenibihoidon ensimmäisessä syklissä (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018)

HFSR:n tärkein proaktiivinen hoito on ihon säännöllinen kosteuttaminen ureapitoisella (eli karbamidipohjaisella) voiteella (Brose ym. 2014b, Walko & Grande 2014). Alkaen HFSR:n ensimmäisistä oireista potilasta voidaan asianmukaisella hoidolla ohjata vaikeimman ajanjakson yli ja jatkaa sorafenibihoitoa ilman annoksen pienentämistä tai hoidon keskeytystä. (Brose ym. 2014b.)

Vaikka HFSR:n vakavuutta voidaan vähentää aikaisen havaitsemisen, potilasohjauksen ja proaktiivisen hoidon avulla, standardihoitoa eikä näyttöön perustuvaa tietoa ihohaittojen hoidosta ei ole. Aiheesta on tehty yksi satunnaistettu vaiheen kaksi tutkimus ureapitoisen voiteen profylaktisesta käytöstä HFSR:n hoitoon edennyttä 871 maksasyöpää sairastaneilla potilailla (Ren ym. 2012). Tässä Renin ja

kumppaneiden (2012) tutkimuksessa osoitettiin, että 10 % -ureapitoista voidetta kolme kertaa päivässä käyttävillä potilailla verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät voidetta käyttäneet, oli tilastollisesti merkitsevästi vähemmän HSFR:aa ja sen ensimmäinen ilmentymä havaittiin heillä tilastollisesti merkitsevästi myöhemmin. Tämän vuoksi HFSR:n onnistunut hallinta ja hoito riippuu potilaan ja häntä hoitavan moniammatillisen hoitotiimin hyvästä yhteistyöstä. Välitön ja oikea-aikainen puuttuminen ovat avainasemassa silloin, kun HFSR:n ensi oireita on havaittavissa, koska lievemmat oireet ovat hoidettavissa nopeammin pienemmällä vaivalla. (Walko & Grande 2014.)

Sorafenibihoidon päätavoite on saada potilas pysymään tavanomaisessa lääkeannostelussa niin pitkään kuin on mahdollista (Brose ym. 2014b). Säännöllinen käsien ja jalkojen sekä ihon tarkkailu on potilaan omahoidossa olennaisen tärkeää, ja tarvittaessa potilasta ohjataan poistattamaan ylimääräinen iho (hyperkeratoosi) ja kovettumat (paksut calluset) jalkahoitajalla (Brose ym. 2014b, Walko & Grande 2014). Potilaita ohjataan pitämään mukavia kenkiä, ja niissä tukevia pohjallisia, joissa on mahdollisimman vähän painepisteitä. Jalkoja tukevat, mukavat jalkineet myös vähentävät HFSR:n esiintymistä jaloissa (Brose ym. 2014b, Walko & Grande 2014). Lisäksi potilasta ohjataan välttämään kuumaa vettä pesujen yhteydessä ja kosteuttamaan ihoa säännöllisesti (Brose ym. 2014b).

Sorafenibihoidon kulmakivi on Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan pitää iho hyvin kosteutettuna, poistaa kovettumat säännöllisesti ja käyttää kipulääkitystä tarvittaessa. Tämä on saavutettavissa potilasohjauksen ja proaktiivisen hoidon avulla (Brose ym. 2014b.) Vaikka HFSR:a voidaan hoitaa pääasiallisesti ihon kosteuttamisesta huolehtimalla, siihen liittyvää tulehdusta vähentää lisäämällä varovaisesti tulehduskipulääkettä (NSAID) ruokaan, jotta potilaan on helpompi pysytellä sorafenibihoitoannostelussaan. Maksa- ja munuaissyöpäpotilailla tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen. Protonipumppuinhibiittorin (omepratsoli, esomepratsoli) lisääminen lääkitykseen saattaa joillakin potilailla auttaa hillitsemään ja helpottaa tulehduskipulääkkeen aiheuttamia ruoansulatuskanavan vaurioita. (Walko & Grande 2014.)

Ihottuma on tavallista sorafenibihoidoissa olevalle potilaalle. punoittava, makulaarinen ja näppyläinen ihottuma saattaa levitä raajoihin joskus jopa koko kehoon. Ihottumaa esiintyy yleensä ensimmäisen hoitokuukauden aikana. (Brose ym. 2014b.) Vaiheen kaksi kilpirauhassyöpätutkimuksessa (Terry ym. 2013) sorafenibihoitoa saaneiden potilaiden vakavat ihottumahaavaikutukset vähenivät kolmanteen sykliin mennessä ollen pahempia ensimmäisessä syklissä (19 %) ja 5 % potilaista oli asteen kaksi–kolme

ihottumaa sykleissä yksi ja kolme). Ylipäättään ihohaittojen (ihottuma ja HFSR) vakavuus ja esiintyvyys tasoittuvat sykliin 12 mentäessä. Potilaista oli 55 % sellaisia, joiden lääkeannostelua täytyi muuttaa ihottumahaittojen vuoksi, mutta kuitenkin 31 % potilaista pystyi myöhemmin palaamaan täyteen sorafenibiannosteluun. (Brose ym. 2014a, Brose ym. 2014b.)

Walkon ja Granden (2014) mukaan asteen yksi–kaksi sorafenibihoitoon liittyvien ihohaittavaikutusten hoito ja hallinta ovat pääasiassa kokemusperäisiä. Ihottuman ja HSFR:n hoito on pääosin samanlaista ja sisältää ihon säännöllisen kosteuttamisen lisäksi myös erilaisia paikallishoitoja, kuten kortikosteroidivoiteiden, kutinaa lievittävät voiteiden ja erilaisten kutinaoireita lievittävien kääreiden käyttöä. Lisäksi suun kautta otettavista antihistamiineista kuten difenhydramiini on osoitettu olevan jonkin verran lievitystä kutinaan. Väsyttämättömiä antihistamiineja voidaan myös harkita pitkäaikaiseen hoitoon. (Walko & Grande 2014). Brose kollegoineen (2014b) esittää, että kortisonivoiteilla voisi olla jotain tehoa hoidon alkuvaiheessa, kun ihottuma on vielä lievää ja antihistamiinien antamista voi harkita, koska niillä on osoitettu olevan jonkin verran lievitystä kutinaan (Pérez-Soler ym. 2005). Huomattavaa on, että Brose kumppaneineen ei mainitse, tarkoittavatko he suun kautta otettavaa vai paikallisesti käytettävää antihistamiinia. Toisaalta jos Brose kollegoineen (2014b) tarkoittaa antihistamiinivoidetta, löytyy kirjallisuudesta vastakkainasettelua, sillä Walkon ja Granden (2014) oman kokemuksen mukaan paikallisten antihistamiinivoiteiden käyttö voi puolestaan jopa pahentaa ihottumaa joillakin potilailla. Vakava ihottuma neljällä kirjoittajien potilaalla hoidettiin lyhyellä suun kautta otettavalla kortisonikuurilla (julkaisematon data). Tuohon aikaan ei ollut saatavilla dataa tukemaan tätä hoitopäätöstä. (Brose ym. 2014b.)

Löysät luonnonkuidusta valmistetut vaatteet ja paksun alkoholittoman kosteusvoiteen sekä auringonoton jälkeen käytettävien viilentävien ja rauhoittavien ihovoiteiden säännöllinen käyttö on suositeltavaa ennaltaehkäisemään ihoärsytystä. (Brose ym. 2014b.) Aurinkosuojavoiteen käyttö aamuisin ja ennen auringonvalolle altistumista (UV-kerroin vähintään 15) suojaa ihoa lisääntyneeltä auringonvalolle herkistymiseltä. Jotkut antibiootit, kuten tetrasykliini, jota joskus käytetään tulehdusta vähentämään saattaa pahentaa auringonvalolle herkistymistä. Ihon kutinaa voidaan lievittää suun kautta otettavilla antihistamiineilla. Väsyttämättömiä antihistamiineja voidaan käyttää pidempiäkin aikoja. (Walko & Grande 2014.) Useimmat ihottumat eivät ole kivuliaita ja hoituvat itsestään ja tällöin pelkkä potilasohjaus riittää. Sellaiset ihottumat, jotka haittaavat potilasta aiheuttaen epämukavaa oloa ja sietämätöntä kutinaa

voidaan usein hoitaa vaihtamalla pesuaine mietoon, hajusteettomaan pesuaineeseen, lisäämällä ihon kosteutusta, välttämällä kuumaa vettä ja pitämällä väljiä, luonnonkuituisia vaatteita. (Brose ym. 2014b.)

## **6.2 Sorafenibihoidon aiheuttama uupumus**

Uupumusta on raportoitu säännöllisesti sorafenibitutkimuksissa (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008, Brose ym. 2014). Sitä esiintyy yleensä määrätyn ajan, usein ensimmäisten neljän–kuuden kuukauden aikana ja se loppuu yleensä kirjoittajien oman kokemuksen mukaan noin viiden–kuuden kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta. Maksasyöpäpotilaiden kohdalla on usein epäselvää, johtuuko uupumus piilevästä maksasairaudesta vai liittyykö uupumus muuhun syöpähoitoon, kuten äskettäiseen tai vielä kesken olevaan transarteriaaliseen kemoembolisaatiohoitoon (TACE) ja mikä puolestaan taas on selkeästi sorafenibihoitoon liittyvää uupumusta. (Brose ym. 2014b.)

Potilasohjauksen keinoin voidaan auttaa potilasta huomioimaan kaikki ne asiat, mitkä potilaan tulee tietää ennen sorafenibihoidon aloitusta ja kaikki se, mitä hoidon aikana on odotettavissa. Koska uupumus voi olla oire myös jostain muusta piilevästä sairaudesta, potilas pitäisi tutkia muiden uupumukseen vaikuttavien tekijöiden takia. Emotionaaliset stressitekijät kuten masennus ja ahdistus saattavat aiheuttaa uupumista, kuten muut samanaikaisen sorafenibilääkityksen aiheuttamat haittavaikutukset (kipu, anemia ja univaikeudet). (Brose ym. 2014b.)

Potilaan ravitsemustekijöihin liittyvät seikat (paino, ruokailumuutokset, juominen ja elektrolyyttien saanti) ja vähentynyt fyysinen aktiivisuus ja muut potilaan oheissairaudet, (esimerkiksi alkoholin tai muiden päihteiden väärinkäyttö), infektiot, sydämen, sisäelinten, ruoansulatuselimistön, maksan, keuhkojen tai munuaisten vajaatoiminta saattavat aiheuttaa uupumista ja niiden merkitys uupumisen mahdollisena aiheuttajina on syytä selvittää (Brose ym. 2014b.) Walko ja Grande (2014) lisäävät edelliseen potilaan uupumista mahdollisesti aiheuttaviksi tekijöiksi vielä itse sairauden, nestehukan, lääkehoidon, ripulin, masennuksesta ja aliravitsemuksen. Uupumus saattaa liittyä myös samanaikaisiin endokriinisiin sairauksiin, kuten kilpirauhasen vajaatoimintaan, hypogonadismiin ja adrenaliinin riittämättömään eritykseen. Jos uupumuksen taustalla on hoitamaton verenpainetauti, voidaan sitä hoitaa verenpainelääkkeillä. (Walko & Grande 2014.)

Oikeanlaisen potilasohjauksen avulla voidaan selvittää uupumuksen moninaiset syyt, ja sen avulla voidaan löytää erilaisia uupumista aiheuttavia tekijöitä, kuten nestehukka, masennus, ruokahaluttomuus, ripuli ja kipu ja täten voidaan ohjata potilasta keskittämään päivittäiset toimintansa niille hetkille päivässä, jolloin uupumus on vähäisintä. Potilaita tulisi rohkaista kertomaan hoitohenkilökunnalle uupumuksestaan välittömästi ja ylläpitämään avointa keskustelua sen kanssa koko hoitajakson ajan. Potilaita tulee ohjata huolehtimaan riittävästä nesteytyksestä, koska nestehukka saattaa pahentaa uupumusoireita. Myös ripulista kärsiviä potilaita ohjataan juomaan tarpeeksi. (Walko & Grande 2014.)

Uupumus, joka on painonlaskusta johtuvaa tai sen pahentamaa, saattaa olla seurausta muutoksissa potilaan makumuutoksista tai ruokahaluttomuudesta. Näitä voidaan hoitaa lisäämällä ruokaan ruokahalua kiihottavia aineita, kuten dronabiolia. Myös muita uupumista aiheuttavia tekijöitä tulee tutkia, esimerkiksi kilpirauhasen vajaatoiminta, unta huonontavat tekijät ja erilaiset psykiatriset sairaudet, kuten masennus ja/tai ahdistus saattavat aiheuttaa uupumusta. Lisäksi voidaan hyödyntää erilaisia energian hallintatekniikoita helpottamaan uupumista. Tähän liittyy myös se, että kehoitetaan potilasta lepäämään silloin, kun hänestä se tuntuu hyvältä. (Walko & Grande 2014).

Painoa lisäävät ylä- ja alavartalon harjoitteet auttavat myös joskus uupumuksen hallinnassa. Nämä tulee yhdistää järkevästi potilaan päivärytmiin ja suhteuttaen ne potilaan tarvitsemiin lepotaukoihin. Harjoitteet tulisi aloittaa jo ennen sorafenibihoiton aloitusta. (Walko & Grande 2014.) Yleensä uupumuksen hoito ei tarvitse lääkehoitoa, toisin kuin HFSR ja ripuli, ja sorafenibihoitoon liittyvä uupumus paranee itsestään ilman hoitoa tai annoksen pienentämistä. Uupumuksen hoidossa potilasohjauksen merkitys on olennaisen tärkeää, sillä sen avulla potilas osaa varautua uupumuksen itsehoitoon muokkaamalla itse oman päivärytminsä itselleen sopivaksi. (Brose ym. 2014b.)

### **6.3 Ripuli ja muut sorafenibihoiton aiheuttamat ruoansulatuskanavan hättäväikutukset**

Ylä- ja alavatsavaivat (pahoinvointi, oksentelu, ripuli), ovat yleisiä sorafenibihoitoon liitettyjä hättäväikutuksia (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018). Ylävatsakipu saattaa aiheuttaa pitkällä aikajänteellä ruokahalun menetystä ja syömättömyyttä ja tämä puolestaan johtaa potilaan painon laskuun. Yleensä närästys johtuu refluksitaudista ja esiintyy asteen yksi ja kaksi usein sorafenibihoitetuilla potilailla. Närästysten hoito on yleisesti samankaltaista riippumatta kasvaimen tyypistä ja sitä voidaan hoitaa vähäkuutuisella ruokavaliolla, sorafenibiannoksen ajoittamisella aina ennen ateriala, ja käyttämällä

probiootteja ja ruoansulatusta nopeuttavia entsyymejä. Jos näistä keinosta ei ole apua, voi kokeilla protonipumppuinhibiittoreita ja sukralfaattisuspensiota, joita käytetään mahahaavan hoitoon ja jotka ovat osoittaneet tehonsa myös ruokatorven refluksitaudissa. Nykyisin on vahva tutkimusnäyttö siitä, että protonipumppuinhibiittori närästyksen hoitona on tehokkaampi kuin sukralfaatti. (Brose ym. 2014b.)

Ripuli liitetään usein sorafenibihoitoon ja esiintyy useimmin asteen yksi ja kaksi ripulina. Se esiintyy yleensä heti hoidon alussa, munuais- tai maksasyöpäpotilailla ensimmäiseen kahdeksaan hoitoviikkoon asti. TARGET-tutkimuksessa se esiintyi heti hoidon alussa (ensimmäisen kk:n aikana) ensimmäisten hoitosyklien aikana (23 %, 23 %, 29 % ja 39 %) sykleissä yksi, kaksi, kolme ja neljä (Escudier ym. 2007).

Kilpirauhassyöpäpotilailla ripuli esiintyy usein sisäelinsyöpäpotilaita myöhemmin, noin 3–4 kk hoidon alusta. Kilpirauhassyövässä ripulin esiintyminen voi olla hidasta ja jäädä sittemmin pysyväksi huonojen ravitsemustekijöiden pahentaessa sitä. Kirjoittajat ovat havainneet, että huolimatta kasvaimen tyypistä (munuais-, maksa- ja kilpirauhassyöpä) ripulia esiintyy aika ajoin (esim. 2–3 pvänä/vko) suurimmalla osalla (80 %) potilaista. maksasyöpäpotilailla ripulia kuitenkin esiintyy huomattavasti useammin, jopa 10–20 kertaa päivässä (5 %) potilaista. (Julkaisematon kirjoittajien data). Näillä potilailla samanaikainen disaccharide lactose -lääkitys maksasyövän aiheuttaman aivovaurion hoitona saattaa aiheuttaa myös ruoansulatuskanavan häiriöitä ja saattaa olla heillä ripulin syynä. Hoitamattomalla ripulilla on vakavia seurauksia, kuten elimistön kuivuminen ja elektrolyyttitasapainon häiriöt ja sillä on ilmeinen merkitys potilaan elämänlaadun kannalta ja hänen kykyään kestää syöpälääkitys. (Brose ym. 2014b.)

Ennen hoitosuositusten tekemistä tulee ripulin luonne selvittää, miten usein ja millä tavoin sitä esiintyy, miten vakavaa se on, minkälaisia määriä ja kuinka usein. Kuten kaikista muistakin haittavaikutuksista ja niiden esiintymisestä tulisi potilasta ohjata ilmoittamaan hoitohenkilökunnalle myös ripuli- ja muista mahdollisista vatsaongelmista aikaisen puuttumisen ja tehokkaan haittavaikutusten hallinnan ja hoidon tehostamiseksi. Ripulista kärsiviä potilaita ohjataan juomaan tarpeeksi, vähintään noin 2–2,6 litraa päivässä. Varhainen puuttuminen voi ennaltaehkäistä mahdollisia jälkitauteja kuten kuivumista ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja tämä puolestaan auttaa potilasta pysymään suositellussa sorafenibin hoitoannostuksessaan. (Walko & Grande 2014).

Nestetasapainon ylläpitämiseksi ja kuivumisen estämiseksi potilaan on syytä nauttia lisäksi elektrolyyttitasapainoa ylläpitäviä juomia, koska puutteellisesti hoidettu ripuli saattaa johtaa



elektrolyyttitasapainon häiriöihin ja tämä saattaa aiheuttaa esimerkiksi uupumista. Asteiden yksi ja kaksi ripulia voidaan tehokkaasti hallita ja hoitaa hyvällä oireenmukaisella hoidolla ilman, että sorafenibihoitoon tulee keskeytyksiä. Ripuli, joka esiintyy lähinnä asteina yksi ja kaksi, esiintyy useimmiten munuaiss- ja maksasyöpäpotilailla ensimmäisen hoitosyklin aikana ja kirjoittajien oman havainnon mukaan kilpirauhassyöpäpotilailla vasta 3–4 kk:n jälkeen ja se voi alentaa potilaiden elämänlaatua merkittävästi, mikäli sitä ei hoideta tehokkaasti. (Walko & Grande 2014).

Potilasohjauksessa tehokas ripulin hallintakeino on opastaa potilasta välttämään tiettyjä ruokia. Usein potilaat yrittävät löytää yhteyden ripuloinnin ja tiettyjen ruokien välillä ja saattavat olla jopa turhautuneita, jos yhteyttä ei löydykään. Jos yhteys löytyy, voidaan sen avulla tehdä ruokavaliomuutoksia välttämällä kyseistä ruoka-ainetta. Sorafenibihoiton aikana potilaiden kannattaa välttää kuitupitoisia ja runsaasti rasvaa sisältäviä elintarvikkeita ja lisätä helposti sulavien, vähäkuituisten ruokien osuutta ruokavalioonsa. (Walko & Grande 2014.)

Ripulin hoito on samanlaista riippumatta kasvaimen tyypistä ja sisältää yleensä ruokavaliomuutoksia, ripulioireiden hallintaa ja tarkkailua sekä elektrolyyttihoitoa. Kirjoittajien kokemuksen mukaan sorafenibiannoksen vähentämistä tai keskeyttäminen on harvinaista, jos potilaalla on asteen yksi tai kaksi ripuli. Jos oireiden mukaista ripulinhoitoa tarvitaan, suurin osa pärjää hyvin yhdellä ripulilääkkeellä kuten loperamidi, jonka annosta voidaan nostaa niin kauan kuin ripulin hoitovaste saavutetaan. Ne maksasyöpäpotilaat, joilla on disaccharide lactose -lääkitys, saattavat joutua laskemaan sen annosta. (Brose ym. 2014b.)

Nopeana ripulin hoitokeinona potilaita voidaan ohjata käyttämään loperamidia ohjeen mukaisesti, aloitusannosteluna 4 mg, ja sen jälkeen 2 mg joka neljäs tunti tai jokaisen löysän ulosteen jälkeen, nostaen annostelua niin kauan kuin haluttu tavoite on saavutettu. Ripulin ennaltaehkäisyyn 2 mg loperamidia puoli tuntia ennen jokaista sorafenibiannostelua saattaa olla tehokas sellaisilla potilailla, joilla ripulia esiintyy säännöllisesti sorafenibiannostelun jälkeen. Sitä tulisi käyttää ripulin ennaltaehkäisyyn vain sellaisille potilaille, joiden ripuloinnin etymologia tunnetaan ja joiden ripuloinnilla on olemassa tietynlainen säännönmukaisuus. Sellaiset potilaat, jotka ovat huolissaan öisistä löysistä ulosteista, ja joilla loperamidi tehoaa ripuliin hyvin, voivat hyötyä loperamidin ottamista juuri ennen nukkumaanmenoa. Jos loperamidi 4 mg joka neljäs tunti ei tehoa ripuliin, suositellaan kokeilemaan difenolaxylaatti-atropiini-kombinaatiota sisältävää lääkettä. (Walko & Grande 2014.)

#### 6.4 Korkea verenpaine ja muut sorafenibihoitoon liittyvät sydän- ja verisuonihaittavaikutukset

Verenpaineen mittausta tulee tehdä terveydenhuollon yksikössä kahden viikon välein ensimmäisen kahden kuukauden ajan sorafenibihoitoa aloittamisesta. Sen tarkoitus on ehkäistä sorafenibihoitoa mahdollisesti aiheuttaman verenpaineen nousu. Jos mahdollista, potilaiden tulisi mitata verenpainettaan itse ja pitää päiväkirjaa verenpaine-arvoistaan ja tuoda päiväkirja mukanaan aina vastaanotolle. Jos potilaan verenpaine nousee, tulee hänen korkeata verenpainettaan hoitaa Käypä hoito -suositusten mukaisesti. Korkea verenpaine saadaan usein helposti hallintaan tiatsidi-diureeteilla, beetasalpaajalla, angiotensiini-inhibiittorilla tai angiotensiinireseptorin estäjällä yksin tai kombinaationa. (Walko & Grande 2014).

Sorafenibilla samanaikaiset CYP3A4-entsyymien induktorit voivat heikentää hoidon tehoa ja vastaavasti CYP3A4-inhibiittorit lisätä toksisuutta (Bono & Elonen 2013). Huomionarvoista on se, että kalsiumkanavan estäjillä diltiatseemilla ja verapamiililla on mahdollisia yhteisvaikutuksia sorafenibin kanssa CYP3A4 -reitien kautta ja siksi niiden käyttöä tulisi välttää. Lisäksi on jotain näyttöä siitä, että nifedipiini saattaa lisätä VEGF -sekreetiota, ja siksi sen käyttöä yhdessä sorafenibin kanssa ei suositella. Jos potilaan aiempi verenpainetauti on hyvin hallinnassa jollain tietyllä valmisteella (paitsi edellämainitut vältettävät lääkkeet), potilas kykenee yleensä jatkamaan hoitoa kyseisellä valmisteella. Sorafenibilla tehdystä vaiheen kaksi placebo -kontrolloidusta tutkimuksesta (N=202) potilailla aloitettiin verenpainelääkitys, ja kunnes verenpaine saatiin hallintaan, potilaat pysyivät aloitetussa annostelussa eikä annostelua tarvinnut myöhemmin muuttaa. (Ratain ym. 2006.)

Verenpaineen nousua on raportoitu kilpirauhassyöpäpotilailla enemmän kuin maksa- tai munuaissyöpäpotilailla. Tämä saattaa johtua kilpirauhassyöpäpotilaiden pidemmistä hoitoajoista. Verenpaineen nousua esiintyy yleisimmin kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana, siksi verenpainetta tulee seurata viikoittain ensimmäisten kuuden hoitoviikon aikana. Potilaalla saattaa olla jo valmiiksi ennen sorafenibihoitoa aloitusta korkea verenpaine ja syödä verenpainelääkitystä. (Brose ym. 2014b.)

Yleensä korkea verenpaine ei suoranaisesti vaikuta elämänlaatuun kuten vähemmän yleiset ja harvinaisemmat sorafenibihoitoa aiheuttamat haitat, kuten sydämeen- ja verisuonistoon kohdistuvat haittavaikutukset, esimerkiksi sydämen vajaatoiminta, sydämen hapenpuute ja/tai infarkti, hypertensiivinen kriisi ja QT-ajan pidentyminen (Brose ym. 2014b). Edelleen Brosen ja kumppaneiden

(2014b) mukaan maksan porttilaskimopaineen nousu, maksan laskimolaajentumien vuoto, haavojen huono paraneminen ja ihon levyepiteelikarsinoma ovat myös sellaisia haittavaikutuksia, jotka eivät suoraan vaikuta potilaan elämänlaatuun.

Sellaisilla maksasyöpäpotilailla, joilla on pitkälle edennyt kirroosi, on usein sairauden aiheuttamasta perifeerisestä vasodilataatiosta johtuva alhainen verenpaine. Tätä esiintyy Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan lähes puolella sairaalahoitoa vaatineilla kirroosi- ja askitespotilailla. Näillä potilailla sorafenibihoitosta on usein hyötyäkin; se auttaa normalisoimaan korkean verenpaineen. Lisäksi on hyvä huomioda, että ripuli voi peittää korkean verenpaineen, mikä johtuu nestehukan aiheuttamasta alhaisesta verenpaineesta. Usein verenpainetauti löytyy vasta sitten kun potilaan ripuli on hoidettu. Kun korkea verenpaine on kerran saatu hoidettua normaaliksi, se yleensä pysyy normaalina eikä sorafenibiannosta tarvitse sen takia enää muuttaa. (Brose ym. 2014b.)

Pitkäaikaiseen (>1 vuosi) sorafenibihoitoon liittyy sekä tromboembolioiden ja sydänlihaskemian lisääntynyt riski. Tyrosiinikinaasi-inhibiittorien aiheuttama valtimotukosten relatiivinen riski vaihtelee kasvaintyyppin mukaan. Suurissa kliinisissä maksasyöpä- (n=297) (Llovet ym. 2008) ja munuaissyöpätutkimuksissa (n=451) (Escudier ym. 2007) valtimotukosten relatiivinen riski verrattuna placeboon oli 2.03 ja 6.00. Ero munuaissyöpäpotilailla oli tilastollisesti merkitsevä mutta maksasyöpäpotilailla tilastollisesti merkitsevää eroa ei saatu. Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan sorafenibin ja sunitinibin munuaissyöpäpotilailla tehdyssä sydänturvallisuutta tutkineessa tutkimuksessa tuloksena oli sorafenibihoitetuilla potilailla oli 2 %:n alenema vasemman kammion ejektiofraktiossa (Haas ym. 2012).

Fistelin muodostuminen, jota esiintyi < 1 % munuais- ja maksasyöpäpotilaista (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008), esiintyi useimmin joko aiemmin leikatulle tai sädehoidetulle alueelle. Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan klinikot ovat usein huolestuneita haavojen mahdollinen huonosta paranemisesta sorafenibihoiton aikana, koska sorafenibin vaikutusmekanismista johtuen verisuonien läpivirtaus on heikentynyt, ja tämän vuoksi haavat paranevat huonosti. Usein tästä johtuen sorafenibilääkitys keskeytetään noin vuorokausi ennen leikkausta ja sitä jatketaan, kunnes leikannut lääkäri on todennut leikkaushaavan parantuneen kokonaan. Ilmeisesti taustalla tässä on tieto siitä, että sorafenibin poistuman puoliintumisaika on noin 25–48 tuntia (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018). Kirjoittajat kuitenkin huomauttavat, että vastoin suosituksia he eivät ole lopettaneet sorafenibihoitoa

potilailtaan ennen leikkauksia, eivät edes ennen päivystysleikkauksia, ja he eivät ole havainneet haavan paranemisen suhteen minkäänlaisia ongelmia (Brose ym. 2014b).

Nexavar®-valmisteyhteenvedon (2018) mukaan haavan paranemiseen kohdistettuja tutkimuksia sorafenibin vaikutuksesta ei ole tehty, ja siksi varmuuden vuoksi suositellaan sorafenibihoidon väliaikaista keskeyttämistä, mikäli potilas joutuu suureen leikkaukseen. Siitä, milloin hoito on aloitettavissa uudelleen suuren leikkauksen jälkeen, on vain vähän kliinistä kokemusta ja tämän vuoksi päätökseen sorafenibihoidon uudelleen aloittamisesta on tehtävä kliininen arvio leikkaushaava parantunut tarpeeksi (Nexavar®-valmisteyhteenvedo 2018).

Korkean verenpaineen ja kaikkien sydän- ja verisuonihaittavaikutusten hoidossa kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus on keskeisessä roolissa. Potilaita tulee jatkuvasti muistuttaa sydän- ja verisuonihaittavaikutusten mahdollisuudesta ja rohkaista heitä raportoimaan välittömästi mahdollisista oireista terveydenhuoltohenkilöstöön. Hoitosuosituksiset voivat vaihdella kasvaintyyppistä riippuen, korkea verenpaine pitää hoitaa Käypä hoito -suositusten mukaisesti. (Brose ym. 2014b.)

## **6.5 Suun limakalvotulehdukset sekä muut kurkun ja nielun alueen haittavaikutukset**

Suun limakalvotulehduksia sekä muita kurkun ja nielun alueen haittavaikutuksia on havaittu 30–40 % munuaissyöpäpotilailla (Escudier ym. 2007) ja 47% kilpirauhassyöpäpotilailla (Gupta-Abramson ym. 2008) ja ne ovat olleet yleensä asteen yksi ja kaksi haittavaikutuksia. Useimmiten ne ovat esiintyneet suun alueen haavaumia, suun alueen herkkyytenä ja affisioina. Lidokaiinia ja sukralfaattia sisältävät suuvedet voivat vähentää limakalvojen herkkyyttä ja suolavedellä kurlaus saattaa helpottaa ja lieventää oireita. (Brose ym. 2014b.) Suurimmalla osalla kemoterapiapotilailla tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa (71 %) suun limakalvojen tulehdus lievittyi 12 päivän jälkeen käyttämällä lidokaiinia ja sukralfaattia sisältäviä suuvedesiä tai suola-soodavesiliuoksella tai klooriheksidiinikurlauksella. Tilastollisesti merkitsevää eroa eri hoitomuotojen ei saatu. (Dodd ym. 2000.) On hyvä huomioda, että lidokaiinia sisältävä suuvesi voi aiheuttaa nielemisongelmia joillekin potilaille (Brose ym. 2014b). Nexavar®-valmisteyhteenvedon (2018) mukaan sorafenibi saattaa aiheuttaa stomatiittia, glossodynasia, kuivan suun tunnetta ja limakalvotulehduksia.

## 6.6 Korkea porttilaskimopaine sekä maksan laskimolaajentumien vuoto

Maksan laskimolaajentumien vuoto liitetään korkeaan porttilaskimopaineeseen ja se on erityisesti maksasyöpään liittyvä terveysongelma eikä liity millään tavoin sorafenibihoitoon. Maksan laskimolaajentumat voivat johtua maksakirroosista tai C-hepatiittitulehduksen aiheuttamasta kirroosista. Maksan laskimolaajentumien vuoto on harvinaista, mutta se on merkityksellistä maksasyöpäpotilaalle. (Brose ym. 2014b.) Sorafenibin maksasyövän hoidossa tehdyssä sen myyntiluvan perusteena olevassa SHARP-tutkimuksessa (Llovet ym. 2008) maksan laskimolaajentumalla haittavaikutuksena ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa sorafenibiryhmässä (4 %) verrattuna placeboryhmään (2 %). Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan riski kaikkiin vuototapahtumiin kaikissa sorafenibilla hoidetuissa potilasryhmissä (munuais-, maksa- ja erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden tutkimuksessa (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008) on ollut harvinaista ja tämän perusteella he esittävät, että sorafenibia ei ole tarpeen tauottaa leikkauksissakaan.

## 6.7 Yhteenveto julkaisuista

Lääkärit voivat olla avuksi arvioimalla mahdollisia sorafenibihoiton haittavaikutuksia radiojodirefraktarien kilpirauhassyöpäpotilaidensa kanssa ennen lääkehoidon aloitusta korostamalla niiden tehokasta hoitoa ja hallintaa. Potilaita tulisi rohkaista ottamaan yhteyttä omaan hoitopaikkaansa heti, mikäli oireita haittavaikutuksista ilmenee, jopa säännöllisten kontrollikäyntien välilläkin. Potilasohjaus ja potilaan voimaantuminen sekä ennen että sorafenibihoiton aikana on ensiarvoisen tärkeää, sillä potilaan ennakkoon saama tieto auttaa ennaltaehkäisemään ja hoitamaan haittavaikutuksia, kuten HFSR:aa ja ripulia. Potilaita tuleekin muistuttaa omasta roolistaan proaktiivisena oman hoitonsa asiantuntijana ja huolehtimaan säännöllisistä verenpainemittauksistaan ja varsinkin pitkäkestoisen sorafenibihoiton aikana tarkkailemaan mahdollisia sydänoireita ja kertovan niistä viipymättä omalle hoitohenkilökunnalleen. (Brose ym. 2014b.)

Tehokas ja proaktiivinen haittavaikutusten hoito sorafenibihoiton aikana sallii potilaiden pysyä hoitoannoksessaan ja täten saada itselleen lääkkeen maksimaalisen hyödyn. Hyväkuntoiselle potilaalle sorafenibihoito voidaan aloittaa täydellä annostuksella, jos munuaissyöpä- ja maksasyöpäpotilailla ei ole kirroosia tai kirroosi on luokkaa Child Pugh A. Myös sellaisilla kilpirauhassyöpäpotilailla, joiden hoitoa

seurataan säännöllisesti, voi aloitusannoksena käyttää kaksi kertaa 400 mg/päivä -annostelua. (Brose ym. 2014b.)

Kaikkein tyypillisimmät sorafenibihoidon aiheuttamat asteen yksi ja kaksi haittavaikutukset ovat HFSR, ihottuma, ripuli, uupumus ja korkea verenpaine. Nämä ovat helposti hallittavissa ja hoidettavissa annostuksen pienentämisellä tai väliaikaisella keskeytyksellä. Esimerkiksi lääkkeeseen liittyvät haittavaikutukset, kuten erilaiset ihoreaktiot, ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset ja uupumus, saattavat vaikuttaa merkittävästi potilaan kokemaan elämänlaatuun. (Walko & Grande 2014). Tehokkaan haittavaikutusten hallinnan ja hoidon avulla potilaan elämänlaatu paranee ja tällä tavoin hän saa sorafenibihoitoannoksen täyden hyödyn. (Brose ym. 2014b.)

Potilaan oma proaktiivinen hoito, oireiden varhainen tunnistaminen ja niihin välitön puuttuminen saattaa estää ja vähentää haittavaikutusoireiden vakavuutta ja sallii tällä tavoin potilaan pysytellä tavoitellussa lääkehoitoannostuksessa. Potilaat myös pysyvät hoitoannostuksessaan todennäköisemmin silloin, kun he saavat potilasohjausta ja ovat tarkassa seurannassa sorafenibihoidon aloituksen ensimmäiset 8–12 viikkoa, jolloin suurin osa haittavaikutuksista todennäköisesti esiintyy. (Walko & Grande 2014.)

Ne potilaat, jotka ovat sisäistäneet ohjauksen ja tiedostavat haittavaikutusten mahdollisuuden ja niiden ehkäisyn, hallinnan ja hoidon, sopeutuvat helpommin lääkehoidon vaatimiin päivittäisten rutiinien muutokseen ja parantavat täten omaa elämänlaatuaan (Walko & Grande 2014). Edelleen Walkon ja Granden (2014) mukaan ne potilaat, jotka ymmärtävät oireiden kehittymisen ja proaktiivisen tarkkailun merkityksen ja välittömän raportoinnin tärkeyden, ovat voimaantuneet ottamaan vastuun omasta terveydestään ja omasta päivittäisestä elämästään. Avoin kommunikaatio potilaan ja moniammatillisen hoitohenkilökunnan välillä sekä potilasohjaus ja potilaan proaktiivinen omahoito ovat ensisijaisen tärkeitä seikkoja sorafenibin aiheuttamien haittavaikutusten tehokkaassa hoidossa ja hallinnassa. Sorafenibihoidon haittavaikutukset ovat hallittavissa potilaan proaktiivisella huolenpidolla ja hoidolla ja tavoitteena on saada potilas pysymään täydellä sorafenibin hoitoannoksella niin kauan kuin hoito kestää. Haittavaikutusten varhainen havaitseminen, niihin puuttuminen ja niistä kertominen, potilasohjaus ja avoin dialogi potilaan ja moniammatillisen hoitotiimin kesken tekevät haittavaikutusten hoidosta ja hallinnasta tehokasta ja vähentävät hoitoannoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä. (Walko & Grande 2014.)

## 7 POHDINTA

Pro gradu -tutkielmassani oli tarkoitus 1) tutkia mitä tietoa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksesta jo tiedetään ja 2) voidaanko tietoa yhdistää uudella tavalla radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoidon ja ohjauksen suunnitteluun ja kehittämiseen. 3) Lisäksi halusin selvittää, miten radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta voidaan kirjallisuuskatsauksen perusteella kehittää. Tavoitteeni oli se, että tutkimustuloksia voidaan hyödyntää käytännön hoitotyössä.

Kääriäisen ja Lahtisen (2006) mukaan kirjallisuuskatsaus on yksi luotettavimpia menetelmiä jo aiemmin tutkitun tiedon kokoamiseen ja esittämiseen, ja sen tarkoitus on osoittaa, nouseeko kirjallisuuskatsauksen perusteella tarvetta lisätutkimukselle aiheesta. Jo se seikka, että relevanteilla ja oikein muodostetuilla hakukriteereillä hakutulokseksi saatiin vain kaksi tieteellistä julkaisua, osoittaa sen, että aihetta tarvitsee tutkia lisää. Koska muita vertailukelpoisia julkaisuja tai tutkimuksia aiheesta ei systemoidun kirjallisuuskatsauksen perusteella löytynyt, on tästä pro gradu -tutkielmasta saatu uusi tieto tästäkin syystä arvokasta hoitotieteelliselle tutkimukselle. Tutkimuksen tulosta ja niiden tulkintaa vinouttaa lenvatinibi-julkaisujen puute.

Vastaukseksi ensimmäiseen tutkimuskysymykseeni, mitä tietoa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksesta jo tiedetään, sain tutkimustulokseksi a) *potilasohjausta antavan hoitajan tärkeyden*, b) potilaan oman *proaktiivisen hoidon* ja c) *varhaisen puuttumisen* tärkeys ja tähän liittyen d) *matala kynnyksen* hakeutua hoitoon. e) Kaikki sorafenibihoidon yleisimmät ja keskeisimmät aiheuttamat asteen yksi ja kaksi *haittavaikutukset* (HFSR, ihottuma, ripuli, uupumus ja korkea verenpaine) *ovat helposti hallittavissa ja hoidettavissa* annostuksen pienentämisellä tai väliaikaisella keskeytyksellä. f) Lisäksi lääkkeeseen liittyvät *haittavaikutukset*, kuten erilaiset ihoreaktiot, ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset ja uupumus, saattavat vaikuttaa merkittävästi *potilaan kokemaan elämänlaatuun*. (Walko & Grande 2014).

a) Tutkimustulokseni korostavat kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta antavan hoitajan keskeistä ja tähdellistä asemaa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoidossa ja ohjauksessa. Nykyisin ohjaaja nähdäänkin potilaan yhteistyökumppanina ja tukijana, ja hän toimii samanaikaisesti ohjausprosessin asiantuntijana ylläpitäen itsellään ohjauksen ja sen sisällön asiantuntijan aseman

(Carpenter & Bell 2002, Kääriäinen & Kyngäs 2004, Kyngäs & Hentinen 2009). Tulosteni mukaan kilpirauhassyöpäpotilaan a) *ohjausta antava hoitaja* on todella keskeisessä asemassa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoidossa ja ohjaajana, sillä nimenomaan hoitajan tehtävänä on motivoida potilasta hoitotyön keinoin omahoitoon, avoimuuteen ja yhteistyöhön. Lisäksi Walkon ja Granden (2014) mukaan avoin dialogi potilaan ja moniammatillisen hoitotiimin välillä on äärimmäisen tärkeää ja mielestäni tässä on tämän potilasryhmän hoitotyön haaste, sillä potilaan motivoiminen suhteellisen vaativaan omahoitoon, jatkuvaan omaseurantaan ja oireiden tarkkailuun sekä saamaan hänet sisäistämään valtava määrä uutta tietoa hoitotyön keinoin, ja valjastamaan tämä tieto oman terveyden edistämiseen, vaatii hoitajalta kokemuksen ja ihmistuntemuksen lisäksi taitoa ja kykyä luoda sellainen hoitosuhde, joka perustuu molemminpuoliseen luottamukseen.

Tutkimustuloksissani molempien julkaisujen kirjoittajat korostavat potilaan b) *proaktiivista* omahoitoa ja tarkkailua (Brose ym. 2014b, Walko & Grande 2014) ja kun potilaalla on tietoa, hänellä on mahdollisuus hallita elämäänsä, ottaa vastuuta itsestään ja omasta terveydestään (Laitinen & Karhe 2000, Eloranta & Virkki 2011). Tämä edellyttää potilaalta aktiivisuutta, vastuullisuutta, osallistumista ohjaukseen ja siihen liittyvään päätöksentekoon, sekä tietoisia päätöksiä uuden tiedon merkityksestä omaan päivittäiseen elämään (Rankin & Duffy 1983, Tynjälä 2000, Novak 2002, Bastable 2003).

Edelleen julkaisujen (Brose ym. 2014b, Walko & Grande 2014) mukaan radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoidossa potilasohjaus ja c) potilaan oma, *mahdollisimman aikainen haittavaikutusten raportointi* hoitohenkilökunnalle ja *nopea, oikea-aikainen puuttuminen* on ensiarvoisen tärkeää sorafenibihoidon haittavaikutusten hallinnassa ja hoidossa mahdollistavat haittavaikutusten tehokkaan hoidon ja hallinnan.

Tutkimukseni perusteella näyttäisi siltä, että Yhdysvalloissa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksessa kehoitetaan ottamaan jo pienestäkin haittavaikutuksen oireesta yhteys hoitopaikkaan – jopa seurantakäyntien välissä – ja korostetaan välitöntä puuttumista tilanteeseen. d) *heti yhteys hoitopaikkaan*, ja korostetaan välitöntä puuttumista tilanteeseen. Kehitettävää suomalaisessa hoitokäytännössä mielestäni on se, että potilasta voisi Suomessakin rohkaista vielä pontevammin hakeutumaan hoitoon todellakin *heti*, ”matalan kynnyksen -metodilla”, eli kynnys hakeutua hoitopaikkaan olisi mahdollisimman alhainen, sillä *hoitopaikkaan tulisi päästä ja ammattilaisen tulisi arvioida haittavaikutuksen aste ja vakavuus heti sen ilmestyttyä*.



e) Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan tämä *vähentää tarvetta pienentää tai keskeyttää sorafenibiannostusta* ja tällä tavoin mahdollistaa sen, että jatkuvan proaktiivisen potilasohjauksen avulla voidaan *estää, hoitaa ja minimoida* sorafenibihoidon negatiivisten haittavaikutusten aiheuttamat *vaikutukset potilaan f) elämänlaatuun*, jotta potilas kykenee jatkamaan sorafenibihoitoa mahdollisimman pitkään. Tämän tavoitteena on se, että edellä mainituin keinoin voidaan potilas voi käyttää tehonsa osoittanutta lääkeannostusta niin kauan kuin on tarpeen. (Walko & Grande 2014.)

Potilasohjauksessa on tärkeää korostaa potilaan omaa vastuunottoa, koska ohjaus tapahtuu ohjattavan kanssa yhteistyössä ongelmien ratkaisemiseksi siten, että potilas tuntee olonsa turvalliseksi ottaessaan vastuun omasta hoidostaan ja olemaan proaktiivinen ja ilmoittaa heti, jos hän havaitsee itsessään ja terveydentilassaan jotain poikkeavaa. Näin ohjauksen avulla tuetaan potilasta löytämään omat voimavaransa, kannustetaan vastuunottoon omasta terveydestään ja hoitamaan itseään parhaimmalla mahdollisella tavalla. (Sarajärvi 2002, Kyngäs ym. 2007, Kyngäs ym. 2009, Walko & Grande 2014). Lisäksi yksilön aktiivinen omahoito ja vastuu terveydestään ovat tärkeä osa sairauden hoitoa ja ennaltaehkäisyä. Siinä painottuvat potilaan oman arjen asiantuntijuus, räätälöidyt hoitoratkaisut ja potilaan omien hoitopäätösten hyväksyminen. (Routasalo & Pitkälä 2009.) Ohjauksen toteutumisesta seuraa oppimista, voimaantumista, itseohjautuvuuden lisääntymistä ja terveyden edistymistä sekä kansantaloudellisia säästöjä (Kääriäinen & Kyngäs 2004).

2) Toisena tutkimustehtävänä halusin tietää, voidaanko tietoa yhdistää uudella tavalla radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoidon ja ohjauksen suunnitteluun ja kehittämiseen. Tutkimukseni perusteella näyttäisi siltä, että Yhdysvalloissa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksessa muistutetaan potilasta olemaan proaktiivinen ja kehoitetaan painokkaasti ottamaan jo pienestäkin haittavaikutuksen oireesta *heti* yhteys hoitopaikkaan, ja korostetaan välitöntä puuttumista tilanteeseen. Tutkimustulokseni ovat hyödynnettävissä käytännön hoitotyössä, siten, että potilasta voisi Suomessakin rohkaista potilasta pontevammin hakeutumaan hoitoon heti, todella ”matalan kynnyksen -metodilla”, eli kynnys hakeutua hoitopaikkaan olisi mahdollisimman alhainen.

Edelleen tutkimustulokseni ovat hyödynnettävissä käytännön hoitotyössä muun muassa siten, että vaikka radiojodirefraktaarin potilaan ohjaus onkin osittain samanlaista Yhdysvalloissa ja Suomessa, mutta myös eroja ja kehitettäviä asioita on. Yhteistä on molempien hoitokulttuurien näkemykset siitä, että

lääkehoidon ohjausta antava henkilö on keskeisessä asemassa lääkehoidon mahdollisesti aiheuttamien haittavaikutusten hoidossa ja hallinnassa. Erot olivat pääasiassa erilaiset lääkehoitoa sisältäviä suosituksia haittavaikutusten hoitoon, sekä erilaisia lääkkeettömiä hoitotyön keinoja. Nämä molemmat keinot olisivat todennäköisesti siirrettävissä ja hyödynnettävissä sellaisenaan suomalaisen radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan haittavaikutusten hoitoon ja potilaan ohjaukseen.

Tein myös merkittävän havainnon analysoituani radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoitokäytäntöjä ja potilasohjausta, sillä havaitsin yllättäviä eroja sorafenibin annostelussa ja antotavassa sekä annoksen säätämisessä. Suhosen ja kumppaneiden (2016) mukaan kirjallisuuskatsauksen tehtävänä voi olla tunnistaa ristiriitaisuuksia tai ongelmia valitussa kohdeilmiossa ja ensimmäinen kirjallisuuskatsaukseni tuloksena havaitsema ristiriita koski sorafenibin eurooppalaisen ja yhdysvaltalaisen valmisteyhteenvedon erilaisuuksia.

Vaikka lääkkeen valmisteyhteenvedo on lakidokumentti ja virallinen asiakirja (Euroopan lääkevirasto 2019), ei sorafenibin yhdysvaltalainen valmisteyhteenvedo ole sisällöltään samanlainen eurooppalaisten vastineensa kanssa, esimerkiksi niinkin olennaisen asian kuin lääkkeen antotavan tai annoksen säätämisen suhteen. Erityisen tärkeäksi tämän havainnon tekee se, että lääkkeen valmisteyhteenvedo on perusta terveydenhuollon ammattilaisille suunnatulle lääketiedolle ja -markkinoinnille, ja se sisältää oleellista tietoa lääkevalmisteesta, sen käytöstä sekä lääkkeen hyödyistä ja haitoista. Siinä kerrotaan lääkevalmisteen käyttöaiheista, varoituksista käyttöön liittyen, vasta-aiheista, haittavaikutuksista sekä yhteisvaikutuksista muiden aineiden kanssa (Euroopan komissio 2019). Tosin eri tutkimusten mukaan useiden lääkkeiden valmisteyhteenvedoja vertailtaessa on todettu merkittävää epä johdonmukaisuutta ja vaihtelua, kun samojen lääkeaineiden valmisteyhteenvedoja on vertailtu toisiinsa esimerkiksi USA:n ja Euroopan markkina-alueilla (Kesselheim ym. 2013, Pfistermeister ym.

Toinen kirjallisuuskatsaukseni tuloksena havaitsema ristiriita koski tutkimusaineiston vastakkainasettelua esimerkiksi HFSR:n ja ihottuman kutinan hoidosta, sillä Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan antihistamiinien antamista voi harkita, koska niillä on osoitettu olevan jonkin verran lievitystä kutinaan (Pérez-Soler ym. 2005). Huomattavaa on, että Brose kumppaneineen (2014b) ei mainitse, tarkoittavatko he suun kautta otettavaa vai paikallisesti käytettävää antihistamiinia, sillä jos Brose kollegoineen (2014b) tarkoittaa antihistamiinivoidetta, on se ristiriidassa Walkon ja Granden

(2014) kokemukseen verrattuna, sillä sen käyttö saattaa puolestaan mukaan jopa pahentaa ihottumaa joillakin potilailla.

Lisäksi halusin tässä pro gradu -tutkielmassa selvittää, miten radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan *ohjausta voidaan kirjallisuuskatsauksen perusteella kehittää*. Tavoitteeni oli se, että tutkimustuloksia voidaan *hyödyntää käytännön hoitotyössä*. Pro gradu -tutkielmastani saatuja tietoja voidaan käyttää kehittämään ja suunnittelemaan radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan lääkehoidon ohjausta ja lääkehoidon aiheuttamien haittavaikutusten hoitoa ja hallintaa, esimerkkinä esimerkiksi se, että tämän pro gradu -tutkielman synteessinä *Suomeen tulisi saada kansalliset, yhtenäiset radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoito-ohjeet ja potilaan ohjaus -strategia*, koska tällä hetkellä käytäntö on se, että jokainen yksikkö hoitaa potilaansa omalla totutulla tavallaan, toki lakeja, asetuksia ja säädöksiä noudattaen.

Tällä havainnolla on myös kauaskantoisempi merkitys: koska Suomesta puuttuu yhtenäinen radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus -strategia, saattaa se vaikuttaa mahdollisesti potilaan saamaan vajavaiseen tietoon sorafenibi- tai lenvatinibihoidon haittavaikutusten ennaltaehkäisystä sekä *potilaan kokemaan hoidon laadun tasoon*. Tämä olisi ehkäistävissä laatimalla *kansalliset, yhtenäiset radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoito-ohjeet ja standardoidun ohjausmetodin*, jota voisi käyttää ”tarkistuslistana” ja potilasohjauksen tukena. Lääkehoidon onnistumisen kannalta kriittistä on lääkkeen käyttäjän tiedon saanti lääkkeestä sekä suullisesti että kirjallisesti (Raynor 2008).

Edelleen eräs keskeinen havainto tutkimusta tehdessäni oli se, että radiojodihoitokäytännöt vaihtelevat Suomessa paljon esimerkiksi potilaan eristysuoneen sisältöjen, kotiuttamisrajojen tai annosmittausten tavan ja mittauspaikankin suhteen. Esimerkiksi Mikkelin keskussairaalassa on etäluettava annosmittari, jota käytettäessä minimoidaan henkilökunnan säteilyaltistusta. Koska kyse on säteilysuojelullisesta asiasta, olisi mielestäni oleellisen tärkeää mukaan, jollaista ei tällä hetkellä ilmeisesti vielä ole. Tämä olisi niin potilaan kuin terveydenhuoltohenkilökunnankin etu. Säteilysuojelu edellyttää paitsi erityisiä puitteita, myös henkilökunnan erityisosaamista (Mäenpää 2014).

Muita tutkimuksestani tekemiä havaintoja oli muun muassa se, että Walkon ja Granden julkaisun (2014) oli tarkoitus osoittaa, että eri tyrosiinikinaasien haittavaikutukset ovat yhteneväisiä ja täten

luokkavaikutukseksi tulkittavia, koska ne ovat toistuneet sekä positiivisissa että negatiivisissa eri tyrosiinikinaasieja koskevissa (Iressa (gefitinib) prescribing information 2003, Sutent (sunitinib) capsules prescribing information 2011, Tarceva (erlotinib) prescribing information 2004, Votrient (pazopanib) prescribing information 2009, Inlyta (axitinib) prescribing information) julkaisuissa. Oma tutkimukseni kuitenkin osoittaa, että näin ei välttämättä ole sillä vertaillen työni teoriaosassa kahden tyrosiinikinaasi-inhibiittorin, sorafenibin ja lenvatinibin, haittavaikutuksia keskenään poikkesivat ne selkeästi toisistaan, vaikka samojakin piirteitä oli. (ks. 3.3. Radiorefraktaarin kilpirauhassyövän lääkkeet

## 7.1 Tutkimuksen luotettavuus

Laadullisen tutkimuksen luotettavuutta arvioitaessa kohdistetaan huomio koko tutkimusprosessiin (Tuomi & Sarajärvi 2002, Hirsjärvi 2004) ja luotettavuutta arvioidaan koko tutkimusprosessin aikana (Tuomi & Sarajärvi 2002), liittyen sen tutkimusaineistoon, analyysiin, raportointiin (Nieminen 1997), mittariin ja tuloksiin (Vehviläinen-Julkunen & Paunonen 1997b.). Laadullisessa tutkimuksessa arviointi on kokonaisvaltaista kriittistä tarkastelua, tutkimuksen luotettavuuden arviointi on tärkeä osa tutkimustyötä, sillä tutkijan on oltava erityisen huolellinen ja pyrittävä välttämään virheitä (Saaranen-Kauppinen & Puusniekka 2006). Lisäksi terveystieteellisen tutkimuksen luotettavuuden arvioinnissa on tärkeää pohtia, kuinka totuudenmukaista tietoa tutkimuksella on saatu (Kylmä ym. 2003).

Tällä tutkimuksella haluttiin tietoa radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksesta systemoidun kirjallisuuskatsauksen avulla. Lisäksi tutkimuksessa etsittiin vastauksia tieteellisistä julkaisuista siihen, miten radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjausta voidaan systemoidun kirjallisuuskatsauksen perusteella kehittää. Tämän tutkimuksen tutkimusprosessi on suunniteltu alusta asti huolella pohtien ja erilaisia tutkimusvaihtoehtoja punniten. Pohdin pitkään, mikä olisi tälle tutkimukselle paras lähestymistapa ja ohjaajani ehdotti minulle systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tekemistä yhtenä vaihtoehtona. Harkittuani sitä ja tutustuttuani siihen tarkemmin, se tuntui minustakin mielekkäälle vaihtoehdolle, joten valitsin sen.

Laadullisen tutkimuksen keskiössä on tutkija, jonka tekemät valinnat heijastuvat koko tutkimusprosessin laatuun ja luotettavuuteen. (Eskola & Suoranta 2014.) Tutkimuksen keskeisiä kysymyksiä on luotettavuus. Tutkimuksen luotettavuutta lisäävät tarkka kuvaus tutkimuksen etenemisestä, tutkimusmenetelmistä sekä aineiston hankinnasta ja analyysin vaiheista. (Tutkimuseettinen

neuvottelukunta 2012.) Tutkimukseni luotettavuutta saattaa alentaa se, että tein pro gradu -tutkielmani ja systemoidun kirjallisuuskatsauksen yksin ja valintani tutkimuksen teon eri vaiheissa olivat yksinomaan omiani. Grantin & Boothin (2009) mukaan kuitenkin luotettavasti tehtyyn systemoituun kirjallisuuskatsaukseen riittää yksi tekijä. Jos työ olisi tehty esimerkiksi parityöskentelynä, olisi työn rakenne ja sen sisältö luultavasti erilaista. Paneuduin tutkimuksen tekoon kuitenkin hyvää tieteellistä käytäntöä toteuttaen, objektiivisesti ja kriittisesti ja kuvasin tutkimuksen etenemisen, tutkimusmenetelmäni, aineiston hankintaprosessini ja analyysin vaiheet tarkasti.

Tutkimuksen luotettavuutta lisää olennaisesti se, että valittu aineisto kuvataan selkeästi ja perustellaan sen valinta (Baumeister & Leary 1997, Rhoades 2011.) Laadullisessa tutkimuksessa luotettavuuden arviointi kohdistuu tutkimusaineiston keräämiseen. Myös Nieminen (2006) korostaa laadullisen tutkimuksen luotettavuutta arvioitaessa aineistonkeruumenetelmien ja analyysiin liittyviä asioita. Niemisen (2006) mukaan aineistojen luotettavuus perustuu tutkijan harkintaan saadun tiedon luotettavuudesta (Nieminen 2006). Aineistonhankinnassa minua auttoi yliopiston kirjaston informaattikko, jonka kanssa laadimme hakusanat ja aineistoa haettiin marraskuu 2016–huhtikuu 2018 -välisenä ajanjaksona.

Aineistonhaku suoritettiin marraskuussa 2016 SCOPUS-, Medic-, Cinahl- ja PubMed –tietokannoista käyttämällä hakusanoja ”Thyroid Cancer”, ”Thyroid Neoplasms”, ”Thyroid Carcinoma” (not medullary) yhdistämällä näitä hakusanoja ”Patient Education” ja Patient Counsel(l)ing” –termeihin. Haun aikarajaukseksi asetettiin tammikuu 2007–marraskuu 2016. Yhteensä hakutuloksia tuli 238 kappaletta (Medic 25, Cinahl 45, SCOPUS 86 ja PubMed 102). Haku uusittiin joulukuussa 2017 ja huhtikuussa 2018, jolloin hakuun lisättiin suomenkielinen ARTO -viitetietokanta ja hakusanoiksi ”radiojodirefraktaari”, ”kilpirauhassyöpä” ja ”potilasohjaus”. Tästä hakutulokseksi saatiin 0.

Aineisto valikoitui kirjallisuushaun tulosten perusteella (kaksi tieteellistä artikkelia, jotka vastasivat ennalta asetettuihin tutkimuskysymyksiini. Tämän perusteella uskoisin löytäneeni relevantin, saatavilla olevan aineiston. Tutkimusprosessin eteneminen ja aineiston valintaperustelut on kuvattu mahdollisimman yksityiskohtaisesti ja tarkasti. Aineistoon palattiin jatkuvasti tietojen tarkastamista varten. Tässä pro gradu -tutkielmassa aineiston laatua ei varsinaisesti arvioitu, ja se heikentää tässä yhteydessä tehdyn kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta.

Kirjallisuuskatsauksessa tutkimuksen luotettavuutta lisäävät tutkimusprosessin selkeä ja läpinäkyvä kuvaus ja tutkimuskysymyksen selkeä asettelu ja sen teoreettinen perusta. (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Kirjallisuuskatsaus on luotettava ja pätevä tapa yhdistää aikaisempaa tietoa, kun tutkija tuntee hyvin teoreettiset perusteet ja osaa niitä kriittisesti arvioida (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Ennen tutkimuksen aloittamista perehdyin huolellisesti ja monipuolisesti kirjallisuuskatsauksen metodologiaan ja kansainväliseen terminologiaan ja aiheeseen liittyvään kirjallisuuteen, koska minulla ei ollut aikaisempaa kokemusta tämän tyyppisestä tutkimuksesta. Tutkimuksen etenemisestä pidettiin tutkimuspäiväkirjaa, tällä varmistettiin prosessin etenemisen mahdollisimman tarkka kuvaus. Tutkimusprosessi eteni hitaasti ja pitkäjänteisesti, mutta tutkija pyrki varmistamaan tutkimuksen luotettavuuden säilymisen tästäkin huolimatta tutkimuksen jokaisessa

Kirjallisuuskatsaus on yksi luotettavimpia menetelmiä jo aiemmin tutkitun tiedon kokoamiseen ja esittämiseen ja sen avulla voidaan myös osoittaa alkuperäistutkimuksen tarve tai välttää tarpeettomien tutkimusten käynnistämistä (Kääriäinen & Lahtinen 2006). Siinä tutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit tulee kuvata tarkasti, täsmällisesti ja niiden tulee olla johdonmukaiset ja tarkoituksenmukaiset mahdollisimman kattavan tutkimustiedon saamiseksi. Alkuperäistutkimusten valintakriteerien täsmällisyydellä ehkäistään systemaattisia virheitä. (Pudas-Tähkä & Axelin 2007) Laadin alkuperäistutkimusten sisäänotto- ja poissulkukriteerit ennen tietokantahakuja ja pohdin kriteereitä huolellisesti ja vältin liian tiukkaa rajausta. Tällä tavoin pyrin tavoittamaan aiheeseen liittyvät alkuperäistutkimukset mahdollisimman kattavasti. Näin varmistettiin, että kaikki mukaanottokriteerit täyttävät julkaisut tulivat mukaan. (Taulukko 1, s. 114).

Pudas-Tähkän & Akselinin (2007) mukaan myös kieliharha voi vääristää tutkimusprosessin luotettavuutta. Tämä on mahdollista esimerkiksi silloin, jos kirjallisuuskatsauksessa käytetään esimerkiksi vain englanninkielisiä tutkimuksia. Tämä on vältettävissä huomioimalla eri kielillä tehdyt tutkimukset. (Pudas-Tähkä & Akselin 2007) Koska etukäteen laatimissani sisäänottokriteereissä oli kielirajaus, hyväksyin tutkimusaineistooni vain suomen- ja englanninkieliset tutkimukset.

Systemaattinen hakuprosessi tietokannoista on katsauksen kriittinen vaihe, koska jos siinä tapahtuu virhe, antaa se epäluotettavan kuvan tuloksista (Pudas-Tähkä & Akselin 2007). Pudas-Tähkän & Akselinin (2007) mukaan myös kieliharha voi vääristää tutkimusprosessin luotettavuutta. Tämä on mahdollista esimerkiksi silloin, jos kirjallisuuskatsauksessa käytetään esimerkiksi vain englanninkielisiä

tutkimuksia. Tämä on vältettävissä huomioimalla eri kielillä tehdyt tutkimukset. (Pudas-Tähkä & Akselin 2007) Koska etukäteen laatimissani sisäänottokriteereissä oli kielirajaus, hyväksyin tutkimusaineistooni vain suomen-ja englanninkieliset tutkimukset.

Tietokannoista hakujen tekeminen, valikoituneiden otsikoiden läpikäyminen ja eritoten abstraktien lukeminen on varsin työlästä ja aikaa vievä vaihe. (Pudas-Tähkä & Axelin 2007.) Asiantuntijan apu parantaa kirjallisuuskatsauksen tulosten luotettavuutta (Pudas-Tähkä & Axelin 2007). Määritin hakusanat lääketieteellisen kirjaston informaattikon avulla. Mahdollisimman kattavan ja luotettavan hakutuloksen varmistamiseksi käytettiin monipuolisia hakusanoja ja sanayhdistelmiä. Käytetyt viisi tietokantaa valittiin kattavan hakutuloksen saamiseksi. Tiedonhaut suoritettiin erikseen eri tietokantoihin. Luin hakutulokseksi saadut otsikot ja abstraktit läpi ja valitsin mukaan tulevat alkuperäistutkimukset ennalta määrittämien kriteerien perusteella. Halusin näin varmistaa hakuprosessin luotettavuuden (vrt. Autti-Rämö & Grahn 2007.)

Laadullisessa tutkimuksessa arviointi on kokonaisvaltaista kriittistä tarkastelua, tutkimuksen luotettavuuden arviointi on tärkeä osa tutkimustyötä, sillä tutkijan on oltava erityisen huolellinen ja pyrittävä välttämään virheitä (Saaranen-Kauppinen & Puusniekka 2006). Lisäksi terveystieteellisen tutkimuksen luotettavuuden arvioinnissa on tärkeää pohtia, kuinka totuudenmukaista tietoa tutkimuksella on saatu (Kylmä ym. 2003). Tässä kirjallisuuskatsauksessa tutkimuskysymykset on pyritty muodostamaan selkeästi ja niitä tarkastellaan teoreettisessa viitekehyksessä. Tutkija tiedosti tutkimuksen luotettavuutta mahdollisesti heikentävät tekijät ja niitä pyrittiin välttämään ja pystyi näin vahvistamaan niiden osalta tutkimuksen luotettavuutta. Tutkimuksen luotettavuutta lisäävät ja vähentävät tekijät on kuvattu taulukossa 2. (Taulukko 2.)

Taulukko 2. Tutkimuksen luotettavuutta lisäävät ja vähentävät tekijät

• Luotettavuutta lisäävät tekijät:	• Luotettavuutta vähentävät tekijät:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huolellinen tutkimussuunnitelma</li> <li>• Aineisto kuvataan selkeästi ja perustellaan sen valinta (Baumeister &amp; Leary 1997, Rhoades 2011)</li> <li>• Monipuoliset hakusanat ja sanayhdistelmät, jotka muodostettiin yhdessä informaattikon kanssa</li> <li>• Kolme hakukertaa</li> <li>• tarkka kuvaus tutkimuksen etenemisestä, tutkimusmenetelmistä sekä aineiston hankinnasta ja analyysin vaiheista. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012.)</li> <li>• Huolellinen raportointi</li> <li>• Informaattikon avun hyödyntäminen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yksi tekijä</li> <li>• Tekijän vähäinen kokemus</li> <li>• Julkaisu- ja kieliharha</li> <li>• Manuaalisen haun puute</li> <li>• Kansallisen ja kansainvälisten terveydenhuoltojärjestelmien eroavaisuus</li> <li>• Potilasohjausta koskevan terminologian moninaisuus</li> <li>• Aineiston laatua ei arvioitu.</li> </ul>

## 7.2 Tutkimuksen eettiset näkökohdat

Tieteellisen toiminnan ydin on tutkimuksen eettisyys. Niissä tieteissä, joissa tutkitaan inhimillistä toimintaa (kuten hoitotieteessä), on tärkeää huomioida tutkimuksen eettiset näkökohdat (Vehviläinen-Julkunen 1997, Polit & Beck 2012.) Tutkijat ja tiedeyhteisö ovat vastuussa tutkimuksen eettisistä ratkaisuista sekä itselleen että yhteiskunnalle. (Vehviläinen-Julkunen 2006, Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2013.) Tämä systemoitu kirjallisuuskatsaus toteutettiin eettisiä periaatteita noudattaen. Tiedonhankinnassa huomioitiin kaikki relevantit tutkimukset ja tutkimustietoa sovellettiin vääristämättä alkuperäisen tutkijan antamaa tietoa. Lähdeviitteet ja merkinnät kirjattiin asianmukaisesti.

Tutkimuksen menetelmälliset valinnat edellyttävät eettistä pohdintaa. (Kylmä 2000, Kylmä ym. 2003). Kirjallisuuskatsauksen keskeinen lähtökohta on tarkasti muotoiltu tutkimuskysymys, tarkasti valitut menetelmät ja noudatetut menettelytavat sekä kattava aikaisempien tutkimusten hakumenettely ja sen tavoite on juuri siinä, että se esittää miten ja minkälaisista näkökulmista aihetta on aiemmin. (Whitemore & Knafl 2005). Koska pro gradu -tutkielmani tarkoitus on kuvata sitä, mitä radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpöpotilaan ohjauksesta tällä hetkellä tiedetään, soveltuu kirjallisuuskatsaus tutkimusmenetelmäksi siitakin syystä, että siinä on keskeistä tarkka, mahdollisimman kattava aineiston valinta-, analysointi- ja syntetisointiprosessi, minkä avulla pyritään mahdollisimman korkealaatuisiin tutkimustuloksiin (Kääriäinen & Lahtinen 2006).



Tutkimusta tehdessä on työskenneltävä rehellisesti ja tarkasti huomioiden eettistä tarkastelua kestävä tiedonhankinta-, tutkimus- ja arviointimenetelmät (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012). Tein tämän pro gradu -tutkielman kirjallisuuskatsauksen systemaattisen kirjallisuuskatsauksen periaatteita mukaillen ja kuvasin prosessin etenemisen (Aromataris & Riitano 2014) tutkimuksen teon kaikissa vaiheissa, myös tulosten auki kirjoittamisessa, on noudatettava avoimuutta ja rehellisyyttä tieteellisen tutkimuksen kriteereiden mukaisesti (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012). Tässä pro gradu -tutkielmassa tuloksia tarkastellaan suhteessa tutkimuskysymyksiin kokoamalla ja tiivistämällä kirjallisuuskatsauksen keskeisimmät tulokset. Tuloksia tarkastellaan suhteessa laajempiin käsitteisiin ja teorioihin ja keskeisimmät tulokset sijoitetaan yhteiskunnalliseen kontekstiin. (Rhoades 2011.) Tämän systemoidun kirjallisuuskatsauksen tekijä oli aidosti kiinnostuneita aiheesta ja paneutui tutkimuksen tekemiseen huolellisesti.

Tutkimuksen teon kaikissa vaiheissa on tärkeä pyrkiä avoimuuteen, objektiivisuuteen, totuudellisuuteen, rehellisyyteen ja vastuullisuuteen (Resnik 2015). Laadullisen terveystutkimuksen keskeisiä eettisiä periaatteita ovat itsemäärääminen, oikeudenmukaisuus, hyvän tekeminen ja vahingon tuottamisen välttäminen (Kylmä 2000, Kylmä ym. 2003). Työ tehtiin tunnollisesti ja se perustui jokaisessa tutkimuksen vaiheessa rehellisyyteen, kriittisyyteen, objektiivisuuteen sekä huolellisuuteen ja tieteellistä informaatiota käytettiin eettisiä periaatteita noudattaen. Tutkimuksen vaiheet kuvattiin tarkasti ja tässä tutkimuksessa raportoitiin kaikki vaiheet siten että lukija pystyy seuraamaan niitä ja tutkimus on toistettavissa.

Tutkimusaineisto hankittiin luotettavista lähteistä, kuten yliopistojen tietokannoista. Koska tutkimusaineiston muodostivat julkisesti saatavilla olevat julkaisut ja tutkimusartikkelit, tähän tutkimukseen ei tarvittu erillisiä tutkimuslupia. Tutkimusaineistoa on säilytetty tutkijan tietokoneessa omana tiedostonaan, johon vain tutkijalla on käyttöoikeus. Osa taustatutkimusaineistosta on tulostettu ja ne ovat säilytyksessä tutkijan omassa työhuoneessa lukollisessa kaapissa. Sähköinen ja paperinen tutkimusaineisto hävitetään heti pro gradu -tutkielman valmistuttua.

Laadullisen terveystutkimuksen eettiset kysymykset kohdentuvat tutkimusaiheen eettiseen oikeutukseen (Kylmä 2000). Keskeistä hoitotieteellisen tutkimuksen eettisiä näkökulmia pohdittaessa on se, millaista hyötyä tutkimuksesta on hoitotieteelle ja hoitotyön käytäntöön. Pro gradu -tutkielmani tarkoituksena on selvittää, mitä radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan ohjauksesta jo tiedetään ja voidaanko tietoa

yhdistää uudella tavalla radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoidon ja ohjauksen suunnitteluun ja kehittämiseen. Tutkimusaiheeni on ajankohtainen ja eettisesti arvioituna kestävä, koska tarkoitukseni oli tuottaa uutta tietoa radiojodirefraktaarin potilaan ohjauksesta ja tavoitteeni oli se, että tutkimustuloksia voidaan hyödyntää käytännön hoitotyössä.

### 7.3 Jatkotutkimusaiheet

Tutkimusta tehdessäni ja taustakirjallisuutta lukiessani tein havainnon, että syöpää sairastavan potilaan hoitotyöhön on laadittu Turun hoitotieteen laitoksella (Lauri ym. 2002) kaksi mittaria, joita olisi mahdollista käyttää mittaamaan syöpäpotilaan psykofyysistä tilaa ja fyysisiä hoitotyön ongelmia. Käytännössä olen kuitenkin huomannut, että niitä ei käytetä. Onkohan niiden jalkauttaminen käytännön potilastyöhön unohtunut/epäonnistunut? Vai ovatko ne jääneet byrokratian jalkoihin? Vai onko aika ajanut niiden ohi? Mielestäni tätä olisi mielekästä tutkia, ja ehdotankin näitä jatkotutkimusaiheiksi jatkojalostettavaksi.

Toinen jatkotutkimusaihe-ehdotukseni koskee sitä, että yleensä lääkehoitoihin, kuten radiojodirefraktaarin kilpirauhassyöpäpotilaan hoitoon, liittyy usein kirjalliset potilasohjeet, joita käytetään suullisen potilasohjauksen yhteydessä ja tukena. Kirjallinen lääkeinformaatio on lääkkeitä ja lääkehoitoja koskeva tieto, joka on kuluttajien ja terveydenhuollon ammattilaisten saatavilla kirjallisessa muodossa joko painettuna tai sähköisesti esimerkiksi internetin kautta (Pohjanoksa-Mäntylä 2010, Nicolson ym. 2011). Lääkehoidon onnistumisen kannalta kriittistä on lääkkeen käyttäjän tiedon saanti lääkkeestä sekä suullisesti että kirjallisesti (Raynor 2008).

Koska Lääketeollisuus ry. (2017) on linjannut, että kirjalliset potilasohjeet toimivat potilaalle määrätyn lääkehoidon tukena ja niitä ei pidetä reseptilääkkeen kuluttajamarkkinointina, mikäli niiden osalta noudatetaan Eettisten ohjeiden periaatteita, joita ovat seuraavat: 1) Potilasohjeiden sisällön tulee olla asiallista, totuudenmukaista neutraalia ja tasapainoista ja niissä voidaan antaa yleisellä tasolla olevaa tietoa kyseessä olevasta sairaudesta ja sen hoidosta, sekä pakkausselosteenomaista informaatiota kyseisestä reseptilääkkeestä sekä oikeasta ja turvallisesta käytöstä, 2) potilasohjeet eivät voi sisältää mitään markkinointiin viittaavaa, kuten vertailuja eri hoitovaihtoehtojen kesken tai kyseessä olevan valmisteiden tai sen ominaisuuksien paremmuuden korostamista 3) Potilasohjeessa voi käyttää kyseisen lääkepakkauksen värejä tai kuvaa ja 4) potilasohjeet tulee aina toimittaa yritykseltä lääkäreille tai muille

terveydenhuoltohenkilöstöön kuuluville, ja ne eivät olla yleisesti kuluttajien saatavilla esimerkiksi hoitolaitosten odotusauloissa tai lääkeyritysten kotisivuilla. Materiaalia toimitettaessa tulee vastaanottajalle kertoa selkeästi siitä, että potilasohjeet on tarkoitettu vain tietyille potilasryhmälle määrätyn hoidon tueksi, eikä yleisesti kaikille potilaille saataviksi. (Lääketeollisuus ry. 2017.)

Hoitajat saavat tietoa työssään tarvitsemista uusista lääkkeistä ja niiden oikeasta ja turvallisesta käytöstä muun muassa lääkeyrityksiltä. Käytännössä tämä toteutuu hoitohenkilökunnalle suunnatuissa esittely- ja neuvontatilanteissa ja kirjallisten, lääkärin määräämän hoidon tueksi tuotettujen potilasohjeiden toimittamisena hoitopaikkoihin. Potilasohjeiden sisällön tulee olla ajantasaisen tiedon mukaisia (Lääketeollisuus ry. 2017). Mielestäni ongelman ydin ja jatkotutkimuksen aihe on juuri siinä, että lääkeyritys saa tietoa loppukäyttäjien tarpeista vain hoitohenkilökunnan kautta, koska lääkemarkkinointilaki on tarkoin säädelty ja lääkkeitä saa markkinoida vain reseptinkirjoitusluvan haltijoille. Tämän vuoksi (ja Lääketeollisuus ry:n Eettisten ohjeiden mukaisesti) kirjalliset oppaat ovat usein hyvinkin yleisluontoisia. Lääkeyritysten tuottamissa kirjallisessa materiaalissa ei ole juuri eritelty ohjeistusta eri erityisryhmille, esim. diabeetikot, vanhukset, lapset ja niin edelleen, koska ne on kirjoitettu kyseistä lääkettä markkinoivan lääkeyrityksen toimesta ja sen lähtökohdista ja ehdoilla.

Olisi mielenkiintoista tietää, kuinka suuri joukko potilaista kuuluu juuri erityisryhmiin ja tarvitsisi yksilöllistä ohjausta juuri omista lähtökohdistaan ja mikä olisi tutkimusmenetelmä, jolla lääkeyritys voisi paremmin kirjallisen materiaalin avulla vastata potilaiden yksilöllisiin tarpeisiin? Taustakirjallisuutta selatessani löysin tietoa tutkimuksellisesta kehittämistyöstä, jossa uuden teorian tuottamisen sijaan tavoitteena on saada uusia ratkaisuja käytännön ongelmiin tai saada aikaan parannuksia. Tavallisesti tähän kuuluu asioiden kuvailun ja selittämisen lisäksi parempien vaihtoehtojen etsiminen ja asioiden vieminen eteenpäin myös käytännön tasolla. Koska kehittämistyössä toteutetaan palvelumuotoilun prosessia ja sellaisia menetelmiä, jotka edesauttavat tulevaisuuden tarpeita vastaavien ratkaisujen kehittämistä eri sidosryhmiä aktiivisesti osallistavalla ja luovalla tavalla (Ojasalo ym. 2014), sopisi tutkimuksellinen kehitystyö menetelmänä mahdollisesti selvittämään sitä, miten lääkeyritys kykenisi paremmin vastaamaan potilaan yksilöllisiin tarpeisiin kirjallisten potilasoppaiden avulla.

Kolmas tämän pro gradu -tutkielmani perusteella saamani idea jatkotutkimusehdotuksesta perustuu siihen, että ohjauskirjallisuus lähes yksinomaan korostaa potilasohjauksen ideaalitulannetta potilaan oma-aloitteisuudesta, aktiivisuudesta ja kyvykkyydestä ottaa vastuuta hoidostaan. Tämä sama ilmiö

ideaalitalanteesta esiintyy myös hoitajien kohdalla. Minusta olisi mielekästä tutkia asiaa toisesta näkökulmasta, miten esimerkiksi ne potilaat, jotka eivät jostain syystä voi ottaa vastuuta ja olla aktiivisia? Vaikkapa potilaan vaikea elämäntilanne, kooma, muistamattomuus, henkinen tila ja niin edelleen. Entäpä esimerkiksi hoitajan aktiivisuuden, kykyjen, vastuullisuuden kehittäminen, nekin ovat sellaisia seikkoja, joita ehkä voisi selvittää muun muassa työelämälähtöisen palvelumuotoilun keinoin. Nämä esimerkit on kerätty käytännön hoitotyöstä.

## LÄHTEET

- Aavarinne H (1993) Ohjauksellisten ja opetuksellisten valmiuksien kehittyminen sairaanhoitajakoulutuksessa. Väitöskirja. Oulun yliopisto, Oulu.
- Absetz P, Hankonen N, Yoshida S & Valve R (2008) Ryhmänohjaajan roolin ja käsitysten yhteys ohjattavien onnistumiseen elintapamuutoksessa. *Hoitotiede* 20(5): 248–257.
- Airaksinen M, Heikkinen J & Tarkiainen T (2011) Työohje. Mikkeli: Mikkelin Keskussairaala
- Almeida JP, Sanabria AE, Lima EN & Kowalski LP (2011). Latest side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. *Head & Neck* 2011(33): 686–690.
- Al-Shakhray I (2008) Radioprotection using iodine-131 for thyroid cancer and hyperthyroidism: a review. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(6): 905–912.
- An YS, Yoon JK, Lee SJ, Song HS, Yoon SH & Jo KS (2013) Symtomatic late-on-site sialadenitis after radioiodine therapy in thyroid cancer. *Annual Nuclear Medicine* 2013(27) 386–391.
- Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR & Shah JP (1995) Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *American Journal of Surgery*. (170) :467–70.  
<https://bit.ly/2WZnjfn>. PDF-dokumentti. Luettu 2019/1/22
- Anderson RM & Funnell MM (2009) Patient empowerment myths and misconceptions. *Patient Education and Counseling*, (12): 1–6.
- Arola J, Kholová I, Timonen T & Krogerus L (2010) Bethesda-järjestelmä kilpirauhasen sytologiassa. *Duodecim* (126): 2449–2453.
- Aromataris E & Riitano D (2014) Constructing a Search Strategy and Searching for Evidence. A guide to the literature search for a systematic review. *American Journal of Nursing*. 114(5): 49–56. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UlfrrP>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/22.
- Arvinen K (2008) Sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan ohjaus sairaalassa. *Hoitotiede*. Hoitotieteen laitos. Pro gradu -tutkielma. Turun yliopisto. 66.
- Atula T (2007) Sylkirauhasten taudit. *Duodecim* (123):1709–1717.
- Autti-Rämö I & Grahn R (2007) Kirjallisuushaku. Teoksessa: Mäkelä M, Kaila M, Lampe K & Aveyard H (2007) Doing a literature review in health & social care. A practical guide. McGraw Hill Companies, Open University Press, Berkshire, England.
- Bakody E (2009) Orthopaedic plastercasting: nurse and patient education. *Nursing Standard* 23(51): 49–56.
- Balmer C (2005) The information requirements of people with cancer: where to go after the patient information leaflet. *Cancer Nursing* 28(1): 36–44.
- Barbazette, J. 2013. How to Write Terrific Training Materials: Methods, Tools, and Techniques. Somerset: Center for Creative Leadership.
- Baselga J, Getu'lio J, Segalla M, Roche' H, del Giglio A, Pinczowski H, Ciruelos EM, Filho SC, Go'mez P, Van Eyll B, ~a Bermejo B, Llombart A, Garicochea B, A'ngel M, Dura'n C, Hoff PMG, Espie' M, de Moraes AAJG, Ribeiro RA, Mathias C, Gil Gil M, Ojeda B, Morales J, Kwon S, Li RS & Costa F (2012) Sorafenib in Combination With Capecitabine: An Oral Regimen for Patients with HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 30(13) 1484–1491 PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2TYWJAS>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- Bayer HealthCare and Onyx Pharmaceuticals, Inc., an Amgen subsidiary (2013) www-dokumentti.<https://bit.ly/2UlfrrP>. Päivitetty 2013/11/22. Luettu 2019/3/1.
- Bastable SB (2003) Nurse as Educator: Principles of Teaching and Learning for Nursing Practice. Jones & Bartlett Learning.
- Baumeister RF & Leary M (1997) Writing Narrative Literature Reviews. *Review of General Psychology* 1(3): 311–320.

- Benson A & Latter S (1998) Implementing health promoting nursing: the integration of interpersonal skills and health promotion. *Journal of Advanced Nursing* 27(1): 100–107.
- Becze E (2010) Help patients' adherence to oral therapies. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 25(10): 20–21.
- Bellmunt J, Eisen T, Fishman M & Quinn D (2011) Experience with sorafenib and adverse event management. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* Vol78(1) 24–32. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UlfrrP>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/26.
- Bergh A-M, Pattinson RC & Bergh RC (2003) Development of a conceptual tool for the implementation of kangaroo mother care. *Acta Paediatrica* 92(6): 709–714.
- Bergh A-M, Arsalo I, Malan AF, Patrick M, Pattinson RC & Phillips, N (2005) Measuring implementation progress in kangaroo mothercare. *Acta Paediatrica* 94(8) 1102–1108.
- Bergström K & Nägren K (2003) Radiolääkkeet. Teoksessa: Sovijärvi A, Ahonen A, Hartiala J, Länsimies E, Savolainen S, Turjanmaa V & Vanninen E (toim) *Klininen fysiologia ja isotooppilääketiede*. Helsinki: Duodecim. 29–40.
- Beule A (2013) Ultraääni kilpirauhassyövän diagnostiikassa. Julkaisusarjassa *Endokriiniset syövät. Syöpäsäätiön XL symposiumi 7.–8.2.2013. Focus Oncologiae –Syöpäsäätiön julkaisusarja 2013*(14).
- Biko J, Reiners C, Kreissl M, Verburg F, Demidchik Y & Drozd V (2011) Favourable course of disease after incomplete remission on <sup>131</sup>I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 38(4) 651–655. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UlfrrP>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/16.
- Biondi B, Palmieri E, Fazio S, Cosco S, Nocera M, Saccà L, Filetti S, Lombardi G & Perticone F (2000) Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85(12): 4701–4705.
- Birks Y & Kaufman G (2009) Strategies to improve patients' adherence to medication. *Nursing Standard* 23(49): 51–57.
- Bono P & Elonen E (2013) Proteiinikinaasien estäjät. Teoksessa: *Syöpätaudit (toim) Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkio S, Kouri M & Teppo L. Kustannus Oy Duodecim*. 207.
- Braverman L & Utiger R (2000) *The thyroid: a fundamental and clinical text*, 8. painos. Lippincott Williams & Wilkins. 348.
- Brose MS, Troxel AB, Harlacker K, Redlinger M, Chalian AA, Loevner LA, Mandel SJ, O'Dwyer PJ, Keefe SM (2009) Completion of a phase II study of sorafenib for advanced thyroid cancer [abstract]. *European Journal of Cancer, Supplement* 7(22) (abstract 51LBA). PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UjeY9a>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JW, Chung J, Kappeler C, Pêna C, Molnár I & Schlumberger MJ (2014a) Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 384(9940): 319–328. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2X12d05>. Luettu 2019/1/23.
- Brose MS (2014c) Artikkelissa (toim) Carlson RH *Oncology Times* 2014. Vol. 2(6): 4–5.
- Buckley T, Mc Kinley S, Gallagher K, Dracup K, Moser DK & Aitken LM (2007) The effect of education and counselling on knowledge, attitudes and beliefs about responses to acute myocardial infarction symptoms. *European Journal of Cardiovascular Nursing* 6(2): 105–111.

- Busaidy NL, Cabanillas ME (2012) Differentiated Thyroid Cancer: Management of Patients with Radioiodine Nonresponsive Disease. *Journal of Thyroid Research*. 1–12.
- Camerini L, Schulz P & Nakamoto K (2012) Differential effects of health knowledge and health empowerment over patients' self-management and health outcomes: A crosssectional evaluation. *Patient Education and Counseling* (89): 337–344.
- Cabanillas ME, Hu MI, Durand J-B & Busaidy NI (2011) Challenges Associated with Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Metastatic Thyroid Cancer. *Journal of Thyroid Research*. 1–9.
- Cabanillas ME, McFadden DG & Durante C (2016) Thyroid Cancer. *Lancet* 2016(388): 2783–2795. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UjeY9a>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/25.
- Carballo M & Quiros RM (2012) To treat or not to treat: Role of Adjuvant Radioiodine Therapy in Thyroid Cancer Patients. *Journal of Oncology* 2012(2012): 1–11. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2G2Fk6A>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/21.
- Carpenter JA & Bell SK (2002) What do nurses know about teaching patients? *Journal for Nurses in Staff Development*, 18(3): 157–161.
- Carter KF & Kulbok PA (1995) Evaluation of the Interaction Model of Client Health Behavior through the first decade of research. *Advances in Nursing Sciences* 18(1): 62–73.
- Cherk MH, Kalff V, Yap KSK, Bailey M, Topliss M & Kelly MJ (2008) Incidence of radiation thyroiditis and thyroid remnant ablation success rates following 1110 MBq (30 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) post-surgical <sup>131</sup>I ablation therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology (Oxf)* (69): 957–962. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2UjeY9ax>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/25.
- Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR & Vassilopoulou-Sellin R (2001) The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer*. 92(2) 225–231.
- Close A (1988) Patient education: a literature review. *Journal of Advanced Nursing* (3) 204–213.
- Dadu R & Cabanillas ME (2012) Optimizing therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: Current state of the art and future directions. *Minerva Endocrinology* 2012. 37(4) 335–356.
- Datta RV, Petrelli NJ, Ramzy J (2006) Evaluation and management of incidentally discovered thyroid nodules. *Surgical Oncology* (15): 33–42.
- Dinets A, Hulchiy M, Sofiadis A, Ghaderi M, Höög A, Larsson C & Zedenius J (2012) Clinical, Genetic, and Immunohistochemical Characterization of 70 Ukrainian Adult Cases with PostChornobyl Papillary Thyroid Carcinoma. *European Journal of Endocrinology* 6/2012, 1049–1060. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2CWvZLS>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/23.
- Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, Shiba G & Larson P (2000) Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 90(1): 39–47. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2K8OC5k>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- DRA Consulting Oy (2016) Tekesin katsaus 327/2016. Opas lääkkeiden myyntilupavaatimuksista. Tuotekehitysnäkökulma Suomessa ja EU:ssa. Tiivistelmä. DtPage Oy. Helsinki 2016. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2I3dCei>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/12.
- DRA Consulting Oy (2016) Tekesin katsaus 327/2016. Opas lääkkeiden myyntilupavaatimuksista. Tuotekehitysnäkökulma Suomessa ja EU:ssa. Lääkevalmisteen kaupassapito. Haittavaikutusseuranta ja lääketurvatoiminta DtPage Oy. Helsinki 2016. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2I3dCei>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/12.

- Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, de Vathaire F & Schlumberger M (2006). Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 91(8): 2892–2899. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uOcRLA>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/16.
- Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, Meringolo D, Ferdeghini M, Tumino S, Lamartina L, Paciaroni A, Massa M, Giacomelli L, Ronga G & Filetti S (2012) Long-Term Surveillance of Papillary Thyroid Cancer Patients Who Do Not Undergo Postoperative Radioiodine Remnant Ablation: Is There a Role for Serum Thyroglobulin Measurement? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Volume 97(8) 2748–2753. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uOcRLA>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/16.
- Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, Costante G, Meringolo D, Bruno R, Trulli F, Massa M, Maniglia A, D'Apollo R, Giacomelli L, Ronga G & Filetti S (2013) Papillary Thyroid Cancer: Time Course of Recurrences During Postsurgery Surveillance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol98(2) .636–642. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2WHAiC2>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/25.
- Elomaa I (2009) Tartu toivoon. Syöpälääkärin kädenjälki. Recallmed Oy. Kariston kirjapaino Oy. Hämeenlinna. 69.
- Eloranta T & Virkki S (2011) Ohjaus hoitotyössä. Kustannus Oy Tammi, Helsinki. 31–32.
- Eloranta S, Vähätalo M, Rasmus M, Elomaa L & Johansson K (2010). Avannepotilaan voimavaroisuuksi tukeva polikliininen ohjaus. *Tutkiva Hoitotyö*. 8(1): 4–11.
- Eloranta S, Katajisto J & Leino-Kilpi H (2014) Toteutuuko potilaslähtöinen ohjaus hoitotyöntekijöiden näkökulmasta? *Hoitotiede* 26(1): 63–73.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T., Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R & Bukowski RM (2007) *New England Journal of Medicine* 2007(356) :125–134. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uOeuZI>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- EMA, Euroopan lääkevirasto (2014) European public assessment report for Nexavar. PDF dokumentti. <https://bit.ly/2KjyPdx>. Luettu 2019/3/1. Päivitetty 2014/4/25.
- EMA, Euroopan lääkevirasto (2015) European public assessment report for Lenvima. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UwvPoD> Luettu 2019/3/1. Päivitetty 2018/10/22.
- EMA, Euroopan lääkevirasto (2017) Euroopan lääkevirasto: Summary of product characteristics (SmPC)- What is it and what does it contain? www.-dokumentti. <https://bit.ly/2I6h2uK>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- EMA/487404/2018, Euroopan lääkevirasto. How does Lenvima work? www.-dokumentti. <https://bit.ly/2OZn6pN> Päivitetty 2018/10/22. Luettu 2019/3/1
- EMA, Euroopan lääkevirasto (2019) How to prepare and review a summary of product characteristics (SmPC). www.-dokumentti. <https://bit.ly/2EbdTbo>. Päivitetty 2017/3/27. Luettu 2019/3/1.
- Eskola J & Suoranta J (2014) Johdatus laadulliseen tutkimukseen. Tampere. Vastapaino.
- Etene, Valtakunnallinen terveydenhuollon eettinen neuvottelukunta (2001) Terveydenhuollon yhteinen arvopohja, yhteiset tavoitteet ja periaatteet ETENE -julkaisuja 1. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2Ajsxdr>. Päivitetty 2001/12/2. Luettu 2019/3/7,
- EU- komissio (1998) Radiation Protection 97. 1–34. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2D9LeRV>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- EU- komissio (2019) www.-dokumentti. <https://bit.ly/2YW4XO3>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.



- Evans S & Pratt B (2007) Radioprotection and regulatory aspect of radioisotope therapy. Teoksessa: Hoskin PJ (toim) Radiotherapy in Practice - Radioisotope Therapy. Oxford: OUP Oxford, 159–180.
- Fimea (2007) Ihmiseen kohdistuvat kliiniset lääketutkimukset. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2TXmOjZ>. Päivitetty 2007/1/5. Luettu 2019/3/7.
- Fimea (2010) Lääkkeiden haittavaikutusten ilmoittaminen. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uLyR9V>. Päivitetty 2010/12/9. Luettu 2019/3/12.
- Fimea (2019) Lääketurvatoiminta. www-dokumentti. <https://bit.ly/2YQ9vFK>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/12.
- Flaherty KT & Brose MS (2009) Sorafenib-Related Hand-Foot Skin Reaction Improves, Not Worsens, with Continued Treatment. Clinical Cancer Research 2009(15): 7749. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2Vz84JA>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/13.
- Force T, Krause DS & Van Etten RA (2007) Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. Nature Reviews Cancer. 2007 Vol 7(5): 332–344. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2WJDKfy>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/26.
- van Fossen VL, Wilhelm SM, Eaton JL & McHenry CL (2013) Association of thyroid, breast and renal cell cancer: a population-based study of the prevalence of second malignancies. Annual Surgical Oncology. (20):1341–1347.
- Fredericks S & Sidani S (2008) An exploration of the relationship between coronary artery bypass graft patients' self-sought educational resources and outcomes. European Journal of Cardiovascular Nursing 23(5): 422–431.
- Funnell MM, Anderson RM, Arnold MS, Barr PA, Donnelly M, Johnson PD, Taylor-Moon D & White NH (1991) Empowerment: an idea whose time has come to diabetes education. Diabetes Education. (17): 37–41.
- Garsi J-P, Schlumberger M, Rubino C, Marcel R, Labbé M, Ceccarelli C, Schwartz C, Henri-Amar, M, Bardet S, & de Vathaire, F (2008) Therapeutic Administration of <sup>131</sup>I for Differentiated Thyroid Cancer: Radiation Dose to Ovaries and Outcome of Pregnancies. The Journal of Nuclear Medicine 5/2008, 845–852. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2WRG4RF>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/12.
- Gammon J & Mulholland CW (1996a) Effect of preparatory information prior to elective total hip replacement on psychological coping outcomes. Journal of Advanced Nursing. 24(2): 303–308
- Gammon J & Mulholland CW (1996b) Effect of preparatory information prior to elective total hip replacement on post-operative physical coping outcomes. International Journal of Nursing Studies (33): 589–604.
- Gerlander M, Kivinen T, Isotalus P & Kettunen T (2013) Potilaan osallistuminen lääkehoidosta keskustelemiseen. Tutkiva Hoitotyö 11(2):14–21.
- Gillespie BM (2014) Warning about Increased Risk of Sialadenitis from Radioactive Iodine. Teoksessa: Lindsey H (toim) (2014) Oncology Times 36(4): 2–5. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2OXiWyB>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/12.
- Gilmartin J & Wright K (2007) The nurse's role in day surgery: A literature review: Original Article. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2P0kEiH>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/12.
- Glanville I K (2000) Moving towards health-oriented patient education (HOPE). Holistic Nursing Practice 14(2): 57–66.
- Ghulam AT, Kessler M, Bachmann LM, Haller UM & Kessler TM (2006) Patient's satisfaction with the preoperative informed consent procedure: A multicenter questionnaire survey in Switzerland, Mayo Clinic Proceedings 81(3): 307–312.
- Glaser BG (1992) Basics of grounded theory analysis. Mill Valley: Sociology Press.

- Gough D, Oliver S & Thomas J (2012) An introduction to systematic reviews. Sage Publications, London.
- Grant MJ & Booth A (2009) A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Information and Libraries Journal* 26(2): 91–108.
- Green J & Britten N (1998) Qualitative research and evidence-based medicine. *BMJ* 316(18): 1230–1232.
- Grewal R, Larson S, Pentlow C, Gonen M, Qualey R, Natbony L & Tuttle R (2009) Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. *The Journal of Nuclear Medicine* (50): 1605–1610.
- Gröndahl W & Leino-Kilpi (2013) Potilaslähtöinen hoidon laatu – näkökulmia arviointiin. (toim) Hoitotieteen laitoksen julkaisuja, A, Tutkimuksia ja raportteja. Turun yliopisto 67.
- Grönroos C & Voima P (2013) Critical service logic: making sense of value creation and co-creation. *Journal of the Academy Marketing Science* (41): 133–150. Springer.
- Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ & Brose MS (2008) Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 26(29): 4714–4719. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2YPFBkK>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- Haas NB, Manola J, Ky B, Flaherty KT, Uzzo RG, Wood CK, Kane CJ, Jewett MAS, Atkins MB, Dutcher JP & DiPaola RS (2012) Cardiac safety analysis for a phase III trial of sunitinib (SU) or sorafenib (SO) or placebo (PLC) in patients (pts) with resected renal cell carcinoma (RCC). *Journal of Clinical Oncology* 30(15): suppl: 4500-4500. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2D2dw0p>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- Hakala T (2016) Differentiated Thyroid Cancer. Diagnostics, prognostic factors and long-term outcome. Väitöskirja. Acta Universitatis Tampereensis 2016. Tampere University Press Tampere 2015. <https://bit.ly/2Uigzfc>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/3/1.
- Hankonen A, Kaarlela E, Palosaari T, Pinola K, Säkkinen M, Tolonen A & Virola M (2006) Vuorovaikutus ohjaussuhteessa. Teoksessa: Lipponen K, Kyngäs H & Kääriäinen M (toim) Potilasohjauksen haasteet. Käytännön hoitotyöhön soveltuvat ohjausmallit. Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin julkaisuja 4.
- Hautamäki-Lamminen K, Kellokumpu-Lehtinen Pirkko, Lehto J & Åstedt-Kurki P (2010) Syöpään sairastuminen ja seksuaaliohjaus: mitä potilaat odottavat seksuaaliohjaukselta? *Hoitotiede* 22(4): 282–290.
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan PB, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA & Goellner JR (2002) Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World Journal of Surgery* 2002;26(8):879–885. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2OPFCRk>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/13.
- Heemstra K, Hamdy N, Romjin J & Smit J (2006) The effects of thyrotropinsuppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* (16): 583–591.
- Heikkilä P (2013) Kilpirauhassyövän patologia. Julkaisusarjassa Endokriiniset syövät. Syöpäsäätiön XL symposiumi 7.–8.2.2013. Focus Oncologiae –Syöpäsäätiön julkaisusarja 2013:14.
- Heikkinen J (2017) Mikkelin isotooppilääketiede näkyi kongressissa Wienissä. www-dokumentti. <https://bit.ly/2UoA5Y4>. Päivitetty 2017/11/7. Luettu 2019/2/4.
- Heikkinen K, Johansson K, Leino-Kilpi H, Rankinen S, Virtanen H. & Salanterä S (2006) Potilasohjaus tutkimuskohteena suomalaisissa hoitotieteellisissä opinnäytetöissä vuosina 1990–2003. *Hoitotiede* 18(3):120–130.

- Heikkinen K, Leino-Kilpi H, Nummela T, Kaljonen A & Salanterä S (2008) A comparison of two educational interventions for the cognitive empowerment of ambulatory orthopaedic patients. *Patient Education and Counseling* 73(2): 272–279.
- Heino T (2005) Päiväkirurgisen polviniveltähystyspotilaan ohjaus potilaan ja perheenjäsenen näkökulmasta. Tampereen yliopisto. Hoitotieteen laitos. Väitöskirja. <https://bit.ly/2YTXKya>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/3/22.
- Heinonen K, Strandvik T, Mickelsson K, Edvardsson B, Sundström E & Andersson, P (2010) A customer-dominant logic of service. *Journal of Service Management*, 21/4. 531–548.
- Heiskanen I (2013). Tarvitaanko imusolmukkeiden poistoleikkausta? Julkaisusarjassa Endokriiniset syövät. Syöpäsäätiön XL symposiumi 7.–8.2.2013. Focus Oncologiae –Syöpäsäätiön julkaisusarja 2013:14.
- Hirsjärvi S & Hurme H (2000) Tutkimushaastattelu. Teemahaastattelun teoria ja käytäntö. Gaudeamus. Helsinki.
- Hirsjärvi S (2004) Tutkimustyyppit ja aineistonkeruun perusmenetelmät. Teoksessa: Hirsjärvi S, Remes P & Sajavaara P (toim) Tutki ja kirjoita. Gummerus Kirjapaino Oy. Jyväskylä.
- Hirsjärvi S, Remes P & Sajavaara P (2014) Tutki ja kirjoita. Tammi, Helsinki.
- Honings J, Stephen AE, Marres HA & Gaissert HA (2010) The management of thyroid carcinoma invading the larynx or trachea. *Laryngoscope* (120): 682–689. PDF-dokumentti.
- Hupli M (2004) Potilasohjauksen ulottuvuudet. Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja A:45/2004.
- HUS Kuvantaminen ohjekirja (2018) Radiojodihoito, kilpirauhaskudos (XX7CT). HUSLAB-liikelaitos. [www.-dokumentti. https://huslab.fi/ohjekirja/7920.html](http://www.huslab.fi/ohjekirja/7920.html). Päivitetty 2018/1/2. Luettu 2019/2/5.
- HUS Kuvantaminen ohjekirja 2019. Kilpirauhasmetastaasien gammakuvaus (koko keho) (JN5PN). HUSLAB-liikelaitos. [www.-dokumentti. https://huslab.fi/ohjekirja/7615.html](http://www.huslab.fi/ohjekirja/7615.html). Päivitetty 2019/2/3. Luettu 2019/2/3.
- Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik D, Staehler A, Nadel A, Andersson S, Bukowski R, Eisen T & Escudier B (2010) Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Follow-up of patients from phase III TARGET. *European Journal of Cancer* 46(13): 2432–2440. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2IebEF1>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/13.
- Huurre T (2014) Hoitohenkilökunnan arviot potilasohjaustaidoistaan ja ohjausmenetelmien hallinnasta: kehittämishanke KYSin ja Kysterin potilasohjaamisen vahvistamiseksi. Pro gradu -tutkielma. Itä-Suomen yliopisto PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2U7IKdh>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/30.
- Hyer S & Harmer C (2007) Radiotherapy for benign thyroid disease: use of 131I. Teoksessa: Hoskin PJ (toim) Radiotherapy in Practice - Radioisotope Therapy. Oxford:OUP Oxford, 47–61.
- Hyvärinen R (2005) Millainen on toimiva potilasohje? *Duodecim* 2005(16): 1769–1772.
- Häggmann-Laitila A (2009) Näyttöön perustuva hoitotyö: systemaattinen katsaus implementointiin. *Hoitotiede* 21(4):243–258.
- Hämäläinen P (2018) Kilpirauhanen oireilee: tyreoidiittien diagnostiikka ja hoito. *Suomen Lääkärilehti* 9(73): 564–569. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uKJv0B>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/30.
- Härkönen S, Sulosaari V & Salmela M (2013) Tarkistuslista helpottaa lääkehoidon ohjausta. *Sairaanhoitaja*. (6–7): 40–43.
- IAEA (2009) Nuclear Medicine in Thyroid Cancer Management: A Practical Approach. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2HXxHkp>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/22.

- ICRP, Kansainvälinen säteilysuojelukomissio (2004) ICRP Publication 94. Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. *Annals of the ICRP* 34 (2).
- ICRP, Kansainvälinen säteilysuojelukomissio (2007)
- Iivanainen A, Jauhiainen M & Pikkarainen P (2006) Sairauksien hoitaminen terveyttä edistään. 1. painos. Keuruu: Tammi. 574, 606, 608, 738.
- Iressa (gefitinib) prescribing information (2003) PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2IkiF7k>. Päivitetty 2003/5/2. Luettu 1/22/2019.
- Ilveskivi P (1997) Potilaan oikeusasema tiedonsaantioikeuden näkökulmasta. Hakapaino Oy, Helsinki.
- Inkinen R, Volmanen P & Hakoinen S (201) Turvallinen lääkehoito – Opas lääkehoitosuunnitelman tekemiseen sosiaali- ja terveydenhuollossa OHJAUS 14. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uTiCHX>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/22
- Inlyta (axitinib) prescribing information (2012) PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2G1Ag2n>. Päivitetty 2012/11. Luettu 1/22/2019.
- Isojärvi J (2017) Kirjallisuushaku. Versio 1.1. HTA-opas. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. www.-dokumentti. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/hta-opas> Päivitetty 2017/9/26. Luettu 2019/1/23.
- Isola A, Kääriäinen M, Backman K, Kyngäs, H & Saarnio (2007) Iäkkäiden kokemuksia saamastaan potilasohjauksesta erikoissairaanhoidossa. *Hoitotiede* 19 (2): 51–62.
- Isola J (2013) Etäpesäkkeiden synty. Teoksessa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M & Lyly T (toim) Syöpätaudit. Duodecim, 26.
- Isola J & Kallioniemi A (2013) Kasvainsairauksien määritelmä ja jaottelu. Teoksessa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M & Lyly T (toim) Syöpätaudit. Duodecim. 10.
- Jallinoja P, Kuronen R, Absetz P & Patja K (2009) Miksi potilaiden elämäntavat eivät muutu? Hoitajien ja lääkäreiden näkemyksiä. *Lääkärilehti* (42): 3557–3561.
- Jankowski CB (1996) Irradiating the thyroid: how to protect yourself and others. *American Journal of Nursing* 96(10): 50–54.
- Jarret N & Payne S (1995) A selective review of the literature on nurse-patient communication: has the patient's contribution been neglected. *Journal of Advanced Nursing* (22) 72–78.
- Javanainen M (2013) Kilpirauhassyöpäpotilaan opas. Kilpirauhassyöpä ja sen hoito. Sairauden vaikutus elämään. Tyroksiinihoito. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uMvGyH>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/5.
- Javanainen M (2016) Munuaissyöpäpotilaan opas. Munuaissyöpä ja sen hoito. Sairauden vaikutukset elämään. Suomen Syöpäpotilaat ry. 2. päivitetty painos. Juttutoimisto Helmi. Origios Oy. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2WLOOJa>. Ei päivitystietoa.
- Joensuu H (2012) Tyrosiinikinaasit syöpähoidon kohteina - epäuskosta Lasarus-vasteisiin. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 128(21): 2261–2268. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2Vs1lBe>. Ei päivitystä. Luettu 2019/2/18
- Joensuu H (2013a) Syöpäpotilaan yleistilan arviointi. Teoksessa Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M & Lyly T (toim) Syöpätaudit. Duodecim.
- Joensuu H (2013b) Syövän hoitotutkimukset. Teoksessa Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M & Lyly T (toim) Syöpätaudit. Duodecim, 137.
- Joensuu H (2015) Syövän hoidon voittokulku jatkuu. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 131(22): 2163–2170.
- Johansson K (2006) Empowering orthopaedic patients through education. Väitöskirja. Turun yliopisto.

- Johansson K, Hupli M & Salanterä S (2002a). Patients' learning needs after hip arthroplasty. *Journal of Clinical Nursing*, (11): 634–639.
- Johansson K, Salanterä S, Katajisto J & Leino-Kilpi H (2002b). Patient education in orthopaedic nursing. *Journal of Orthopaedic Nursing*, (6): 220–226.
- Johansson K, Leino-Kilpi H, Salanterä S, Lehtikunnas T, Ahonen P, Elomaa L & Salmela M (2003) Need for change in patient education. A Finnish survey from the patient's perspective. *Patient Education and Counseling* 52(2): 175–181.
- Johansson K, Nuutila L, Virtanen H, Katajisto J & Salanterä S (2005) Preoperative education for orthopaedic patients: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 50(2): 212–223.
- Johansson K, Salanterä S & Katajisto J (2007) Empowering orthopaedic patients through preadmission education: Results from a clinical study. *Patient Education and Counseling*, (66): 84–91.
- Kaakinen P (2013) Pitkäaikaissairaiden aikuisten ohjauksen laatu sairaalassa. Väitöskirja. Oulun yliopisto. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2U5iOOn>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/22.
- Kaikki syövästä -sivusto (2018) www-dokumentti. <https://bit.ly/2VkGK1Q>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/4/11/.
- Kaikki syövästä -sivusto (2019) www-dokumentti. <https://bit.ly/2K65SYH>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/22.
- Kallioniemi O & Mäkelä T (2006) Syöpälääkkeiden haasteet ja näkymät. *Duodecim* 122(8): 985–994.
- Kallioniemi R & Ylitölvä H (2008) ”Mä ajattelin että yksinäistähän tää on”. Radiojodihoidossa olleiden potilaiden kokemuksia eristyksestä ja ohjauksesta. Opinnäytetyö, Diakonia- ammattikorkeakoulu Diak pohjoinen, Oulu. Hoitotyön koulutusohjelma, sairaanhoitaja (AMK)
- Kankkunen P & Vehviläinen-Julkunen K (2013) Tutkimus hoitotieteessä. Helsinki: Sanoma Pro Oy. 53–65.
- Kansanterveyslaki 785/1992 (2019) www-dokumentti. <https://bit.ly/2Vp1XYn>. Päivitetty 2019/3/28. Luettu 2019/4/5/.
- Kaunonen M, Rantanen A & Virtanen T (2012). Polikliinisen hoitotyön autonomiaa edistävät tekijät. *Tutkiva hoitotyö* 10(1): 13–20.
- Kaufman D (2003) Applying educational theory in practice. *British Journal of Medicine* 326, 213–217. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2VzQCVh>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/22.
- KELA, Kansaneläkelaitos (2017) Eriytyiskorvaus. www-dokumentti. <https://bit.ly/2Z2BHoY>. Päivitetty 2017/1/1. Luettu 2019/1/22.
- Kelo M, Eriksson E & Eriksson I (2013a) Perceptions of patient education during hospital visit – described by school-aged children with a chronic illness and their parents. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* (27): 894–904.
- Kelo M, Martikainen M & Eriksson E (2013b) Patient education of children and their families: Nurses' experiences. *Continuing Nursing Education* 39(2): 71–79.
- Kenny T, Wilson RG, Purves IN, Clark J Senior, Newton LD, Newton DP & Moseley DV (1998) A Pill for every ill? Patient information leaflets (PILS) a review of past, present and future use, *Family Practice* 15(5): 471–479.
- Kervinen J & Gahmberg CG (2004) Syövän täsmälääkkeet ja niiden kehitystyö. *Duodecim* (120): 2323–2330.
- Kesselheim AS, Franklin JM, Avorn J & Duke JD (2013) Speaking the same language? International variations in the safety information accompanying top-selling prescription drugs. *BMJ Quality and Safety* (22): 727–734.
- Kessenich C, Guyatt GH & Di Censo A (1997) Teaching nursing students' evidence-based nursing. *Nurse Educator* 22(6): 25–29.



- Kettunen T, Karhila P & Poskiparta, M (2002) Voimavarakeskeinen neuvontakeskustelu. *Hoitotiede* 14(5): 213–222.
- Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N & Zhang Y (2009). International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control* 20(5): 525–531. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2OUOJQM>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/22.
- Kinnunen M & Peltomaa K (2009) Moniulotteinen potilasturvallisuus. Teoksessa *Hoitotyön vuosikirja 2009. Potilasturvallisuus ensin*. Suomen sairaanhoitajaliitto ry. Helsinki. 77–97.
- Kinnunen M & Sulosaari V (2010) Lääkehoito sairaanhoitajan tehtävänä. *Sairanhoitaja* 83(1): 42.
- Kiviaho-Tiippana A (2012) Diabeetikon jalkaongelmien ennaltaehkäisy Itä-Suomessa Jalkojen kunto, omahoitokäytänteet, ohjaus ja seuranta diabeetikoiden arvioimana. Väitöskirja Itä-Suomen yliopisto. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2Gab6i5>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/30.
- Kloos RT (2008) Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 93(5): 1519–1525. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2D0mFGD>. Luettu 2019/1/22.
- Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA & Burns JA (2002). Nasolacrimal Drainage System Obstruction from Radioactive Iodine Therapy for Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(12): 5817–5820. <https://bit.ly/2KbeFIY>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/12.
- Kloos RT, Ringel MV, Knopp NC, Hall M, King R, Stevens J, Liang PE, Wakely Jr., Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M & Shah MH (2009) Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 27(10) 1675–1684. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2WQ3qY1>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD (2005) Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* (111):179–85.
- Koivunen J, Knuuttila A & Mali P (2016) Levinneen keuhkosyövän nykyaikainen lääkehoito - mitä totunnaisten solunsalpaajien lisäksi? *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 132(6): 555–560. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2G26Jpj>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/12.
- Korhonen A, Korhonen T & Holopainen A (2010) Asiantuntijuus ja näyttöön perustuva toiminta. *Tutkiva Hoitotyö* 8(3): 38–42.
- Korhonen T, Holopainen A, Kejonen P, Meretoja R, Eriksson E & Korhonen A (2015). Hoitotyöntekijän tärkeä rooli näyttöön perustuvassa toiminnassa. *Tutkiva hoitotyö* 13(1): 20, 44–51.
- Korpela H (2004) Isotooppilääketiede. Teoksessa: Pukkila O (toim) *Säteilyn käyttö*. Hämeenlinna: Karisto Oy, 222–223.
- Korpela H (2019) Isotooppilääketiede. Säteilyn käyttö. STUK. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2CWsNA0>. Ei päivitystietoa. Luettu. 2019/1/29.
- Koskinen M & Savolainen S (2003) Radioaktiivinen hajoaminen, säteilyn ja aineen vuorovaikutus sekä käytetyt radionuklidit. Teoksessa: Sovijärvi A, Ahonen A, Hartiala J, Länsimies E, Savolainen S, Turjanmaa V & Vanninen E (toim) *Klininen fysiologia ja isotooppilääketiede*. Helsinki: Duodecim. 24–29.
- Krook KA, Fedewa SA & Chen AY (2014) Prognostic indicators in well-differentiated thyroid carcinoma when controlling for stage and treatment. *The Laryngoscope*. 125(4) 1021–1027. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2OT8nMJ>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/11.

- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park J-W, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M & Cheng A-L (2018) Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* (391): 1163–1173. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UkENWq>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- Kummel M & Lundgrén-Laine H (2016) Potilaan polku tulevaisuuden sairaalassa. Turun ammattikorkeakoulun Raportteja 223: Tampere.
- Kuvaja A & Pietiläinen H (2010) Kilpirauhassyöpää sairastavan potilaan hoito isotooppilääketieteen keinoin: Prosessikaavion tuottaminen kilpirauhassyövän radiojodihoidosta. Tampereen ammattikorkeakoulu.
- Kwekkeboom D, Teunissen J, Bakker W, Kooij P, de Herder W, Felders R, van Eijck C, Esser J, Kam B & Krenning E. (2008) Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA (0), Tyr(3)] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Journal of Clinical Oncology* (26) :2124–2130.
- Kylmä J (2000) Dynamics of hope in adult persons living with HIV/AIDS and their significant others – a substantive theory. Kuopio University Publications E. Social Sciences 85. Kuopio,
- Kylmä J, Vehviläinen-Julkunen K & Lähdevirta J (2003) Laadullinen terveystutkimus – mitä, miten ja miksi? *Duodecim* (119): 609–615.
- Kylmä J & Juvakka, T (2012) Laadullinen terveystutkimus. Helsinki: Edita Prima Oy. 57.
- Kyngäs H, Kukkurainen M & Mäkeläinen P (2004) Potilasohjaus nivelreumaa sairastavien potilaiden arvioimana. *Hoitotiede* 16(5): 225–234.
- Kyngäs H, Kääriäinen M; Torppa K & Ukkola L (2006.) Terveystuhoonhenkilöstön käsitykset ohjauksesta sairaalassa. *Hoitotiede* 18(1).
- Kyngäs H, Kääriäinen M, Poskiparta M, Johansson K, Hirvonen E & Renfors T (2007)
- Kyngäs H & Hentinen M (2009) Hoitoon sitoutuminen ja hoitotyö. Helsinki. WSOY Oppimateriaalit Oy. 22. 76–77.
- Kääriäinen M (2007) Potilasohjauksen laatu: hypoteettisen mallin kehittäminen. *Hoitotieteen ja terveyshallinnon laitos. Väitöskirja. Oulun Yliopisto.*
- Kääriäinen M (2008) Potilasohjauksen laatuun vaikuttavat tekijät. *Tutkiva hoitotyö* 6(4):10–15.
- Kääriäinen M & Kyngäs H (2004) Käsitemallin ohjaus- käsitteestä hoitotieteessä. *Hoitotiede* 5 (17): 250–258.
- Kääriäinen M & Lahtinen M (2006) Systemaattinen kirjallisuuskatsaus tutkimustiedon jäsentäjänä. *Hoitotiede* 18 (1):37–45.
- Laiho M (2002) Miten syöpä syntyy. Lääketieteellinen aikakauskirja *Duodecim*, 118(17):1751–1758. www-dokumentti <https://bit.ly/2IkQ9CV>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/4/11.
- Laki potilaan asemasta ja oikeuksista (1992) 785/1992. www-dokumentti <https://bit.ly/2YS34SE>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/4/11
- Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ & Wan KY. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery*. (151):844–850. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2lg23xC>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/16.
- Latvala E & Aavarinne H (1993) Psykiatrisessa sairaalahoidossa olevan potilaan käsityksiä omasta hoidostaan. *Hoitotiede* 5(4): 172–177.
- Lauri S, Virtanen H, Lehti T & Hiltunen R (2002) Syöpää sairastavan potilaan hoitotyön suositusten kehittäminen ja arviointi. Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja. Sarja A: 35/2002

- Lau-Walker M (2006) A conceptual care model for individualized care approach in cardiac rehabilitation – combining both illness representation and self-efficacy. *British Journal of Health Psychology* (11): 103–117.
- Lehtinen C (2017) Mikkelin isotooppilääketiede näkyi kongressissa Wienissä. <https://bit.ly/2UoA5Y4>. Päivitetty 2017/11/7. Luettu 2019/2/4
- Lehtiö L & Johansson E (2016) Järjestelmällinen tiedonhaku hoitotieteessä. Teoksessa: Suhonen R, Axelin A & Stolt M (toim) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja. Sarja A:73/2016. Turku 2016.
- Lei S, Ding Z, Ge J & Donghui Z (2015) Association between prognostic factors and clinical outcome of well-differentiated thyroid carcinoma: a retrospective 10-year followup study. *Oncology Letters* (10): 1749–1754
- Leino-Kilpi H (1997) Kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen tutkimus – yhdessä vai erikseen? Teoksessa: Hoitotieteen tutkimusmetodiikka. (toim) Paunonen M & Vehviläinen-Julkunen K. WSOY. Juva.
- Leino-Kilpi H (2009) Tieto edistää potilaan turvallisuutta. Teoksessa: Kinnunen M. & Peltonen K (toim) Potilasturvallisuus ensin. Hoitotyön vuosikirja 2009. Sairaanhoidajaliitto. 176–177.
- Leino-Kilpi H, Kurittu K & Välimäki M (1993) Potilaan oikeudet sairaalassa – empiirinen kartoitus potilasoikeuslain sisältöalueista. *Hoitotiede* 5(4): 162–171.
- Leino-Kilpi H, Mäenpää I. & Katajisto J (1999) Pitkäaikaisen terveysongelman sisäinen hallinta. Potilaslähtöisen hoidon laadun arviointiperusteiden kehittäminen. Stakes, Raportteja 229. Gummerus Kirjapaino Oy, Saarijärvi.
- Leino-Kilpi H & Välimäki M (2008) Etiikka hoitotyössä. 5. uudistettu painos. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit Oy.
- Lenvima® -valmisteyhteenvedo (2018) PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uQT9yA>. Päivitetty 2015/5/28. Luettu 2018/2/15.
- Liewendahl K & Välimäki M (2003) Kilpirauhasen isotooppitutkimukset. Teoksessa: Sovijärvi A, Ahonen A, Hartiala J, Länsimies E, Savolainen S, Turjanmaa V & Vanninen E (toim) Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki: Duodecim, 125–129.
- Lin P, Lin LC - Lin JJ (1997) Comparing the effectiveness of different educational programs for patients with total knee arthroplasty. *Orthopaedic Nursing* (16): 43–49.
- Lipponen K, Kyngäs H & Kääriäinen M (2006) Surgical nurses' readiness for patient counselling. *Journal of Orthopaedic Nursing* 10: 221–227.
- Lipponen, K (2014) Potilasohjauksen toimintaedellytykset. Oulun yliopisto. Hoitotiede. Väitöskirja.
- Lipponen K, Kanste K, Kyngäs H & Ukkola L (2008) Henkilöstön käsitykset potilasohjauksen toimintaedellytyksistä ja toteutuksesta perusterveydenhuollossa. *Sosiaalilääketieteellinen aikakauslehti*. (45): 121–135.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, J Blanc J- F, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul, J-L, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz J-F, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D and & Bruix J (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UyTNzk>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- Lukkari L, Kinnunen T & Korte R (2013) Perioperatiivinen hoitotyö. Helsinki: WSOYpro Oy.
- Lundgren CI, Hall P, Dickman PW & Zedenius J (2006) Clinically significant prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma: a population-based, nested case-control study. *Cancer*. (106): 524–531. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2FV7jnI>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/3/22.



- Lunnela J (2011) Internet-perusteisen potilasohjauksen ja sosiaalisen tuen vaikutus glaukoomapotilaan hoitoon sitoutumisessa. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2Vw6wQI>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/22.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, Tennvall, J & Bombardieri E (2008) Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 35(10): 1941–1959.
- Lääkelaki 1987/395 (2019) www.-dokumentti. <https://bit.ly/2I56o7Q>. Päivitetty 2019/3/28. Luettu 2019/4/2/.
- Lääkepolitiikka 2020. 2011. Kohti tehokasta, turvallista, tarkoituksenmukaista ja taloudellista lääkkeiden käyttöä. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2011:2. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2P1PWFV>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/8/20
- Lääketeollisuus ry. (2017) Eettiset ohjeet. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2WKRC2K>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/5.
- Lääketeollisuus ry. (2017) www.-dokumentti. <https://bit.ly/2YWdnVt>. Ei päivitystietoa. Luettu 2017/2/5.
- Lääketeollisuus ry. (2017) www.-dokumentti. <https://bit.ly/2FTsJl8>. Ei päivitystietoa. Luettu 2017/1/22.
- Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X & Wu F (2010) Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane Library. Cochrane Database Systematic Review* (11): CD008302. <https://bit.ly/2WXu6X1>. Ei päivitystietoa. Luettu 2017/1/22.
- Macdonald Geraldine (2001) *Effective Interventions for Child Abuse and Neglect: An Evidence-based Approach to Planning and Evaluating Interventions*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Malila N (2013) Endokriinisten kasvainten epidemiologia. Julkaisusarjassa Endokriiniset syövät. Syöpäsäätiön XL symposiumi 7.–8.2.2013. *Focus Oncologiae –Syöpäsäätiön julkaisusarja* 2013:14.
- Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, Nicol A, Clark PM, Farnell K, McCready R, Smellie J, Franklyn JA, John R, Nutting CM, Newbold K, Lemon C, Gerrard G, Abdel-Hamid A, Hardman J, Macias E, Roques T, Whitaker S, Vijayan R, Alvarez P, Beare S, Forsyth S, Kadalayil L & Hackshaw A (2012) Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* (366): 1674–85. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2FTToHcj>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/4.
- Mallinckrodt Medical B. V. (2014) Sodium Iodide (I131) Capsule T Finland. Valmisteyhteenveto.
- Malterud K (2001) Qualitative research: standards, challenges, and guidelines. *Lancet* 358(11): 483–488.
- Mattila E (2002) Potilaan ohjaus sairaalahoidon aikana – potilaiden käsityksiä ja kokemuksia. *Hoitotiede*.10(3) 144–152.
- Mattsson S, Johansson, L, Jönsson, H & Nosslin, B (2006) Radioactive iodine in thyroid medicine –How it started in Sweden and some of today’s challenges. *Acta Oncologica* 45(8):1031– 1036.
- Mazzaferri E & Kloos R (2001) Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (86):1447–1463.
- Mazzaferri E (2004) A randomized trial of remnant ablation—in search of an impossible dream? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (89): 3662–3664. PDF-dokumentti <https://academic-oup-com.pc124152.oulu.fi:9443/jcem/article/89/8/3662/2844125>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/23.

- Metso S, Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H & Jaatinen P (2007) Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer*. 109(10) 1972–1979. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2IkvfDJ>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/16.
- Metso S (2009) Onko hypertyreosin radiojodihoito turvallista? *Suomen lääkirilehti* 64(10): 901–907.
- Moller B, Fekjaer H, Hakulinen T, Tryggvadottir L, Storm HH, Talback M, & Haldorsen T (2002) Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the year 2020. *European Journal of Cancer Prevention* 11(Suppl 1): 1–96.
- Montin L (2008) Potilasohjauksen lähtökohdat (toim.) Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja A:55/2008. Uniprint Turku 2008.
- Mumtaz M, Lin LS, Hui KC & Mohd Khir AS (2009) Radioiodine I-131 for the therapy of graves' disease. *The Malaysian Journal of Medical Sciences* 16(1): 25–33. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2G5qxIk>. Ei päivitystietoa. Luettu. 2019/1/23.
- Mustonen R, Salomaa S. & Kiuru A. 2017. Säteily ja syövän synty. STUK, Julkaisut, Säteily ja ydinturvallisuus -kirjasarja, Säteilyn terveysvaikutukset. www.-dokumentti. <https://bit.ly/2Ki00Mb>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/4/2/.
- Mäenpää H, & Korpela M & Tenhunen M (2002) Kilpirauhasen syöpä. Teoksessa: Joensuu H, Kouri M, Ojala A, Tenhunen M & Lyly T (toim) Kliininen sädehoito. Helsinki: Duodecim. 179–186
- Mäenpää H & Tenhunen M (2003) Kilpirauhassyövän radiojodihoito. Teoksessa Sovijärvi A, Ahonen A, Hartiala J, Länsimies E, Savolainen S, Turjanmaa V & Vanninen Esko (toim) Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Helsinki: Duodecim. 655–659.
- Mäenpää H, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M & Joensuu H (2008) Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PloS One* 2008;3e1885, 2008. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uSYkym>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/4/2/
- Mäenpää H, Arola J, Schalin-Jäntti C & Välimäki M (2009) Kilpirauhasen kasvaimet. Teoksessa: Välimäki M, Sane T & Dunkel L (toim) Endokrinologia. 2. uudistettu painos. Kustannus Oy Duodecim. 250–253.
- Mäenpää Hanna & Välimäki Matti (2010) Papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän seuranta mitä ja missä? Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 126(20):2424–2330.
- Mäenpää H & Tenhunen M (2012) Syövän radionuklidihoidot – mitä uutta? Duodecim (128): 2209–2216.
- Mäenpää H, Arola J, Heiskanen I & Schalin-Jäntti C (2013) Kilpirauhasen syövän epidemiologia. Teoksessa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Jyrkkiö S, Kouri M & Lyly T (toim) Syöpätaudit. 659.
- Mäenpää H (2013) Liikaa radiojodia liian monelle? Julkaisusarjassa Endokriiniset syövät. Syöpäsäätiön XL symposiumi 7.–8.2.2013. Focus Oncologiae –Syöpäsäätiön julkaisusarja 2013:14.
- Mäenpää H. (2014) Radiojodi erilaistuneen papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän hoidossa. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim, 130(6): 573–579.
- Mäenpää H (2015). RAILESS Voidaanko radiojodin käyttöä vähentää? Luento sekä kongressiabstractti. Endopäivät 29.-30.10.2015. 68th Annual Meeting of the Finnish Endocrine Society. Biomedicum, Helsinki. Suomen Endokrinologiyhdistys.
- Mäkelä M & Punkari K (2017) Käsitteitä. Versio 1.1. HTA-opas. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uSEfle>. Päivitetty 2017/9/26. Luettu 2019/4/2/
- Mäkeläinen P (2009) Nivelreumaa sairastavan potilaan ohjaus ja potilaan hallinnan tunne. Väitöskirja. Kuopion yliopisto

- Mäkipää S & Nahtela N (2011) Tieto ja asiantuntijuus sairaanhoitajan työssä. Teoksessa: Ranta I (toim) Hoitotyön vuosikirja 2011. Sairaanhoitaja asiantuntijana. Helsinki: Edita Prima Oy.
- Mäkitie A (2009) Kyhmy aikuisen kaulassa Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 125(14): 1525-32. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2VrCtJL>. Ei päivitystietoa Luettu 2019/1/28
- Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi N & Noguchi S (2005) Does Lemon Candy Decrease Salivary Gland Damage After Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer? The Journal of Nuclear Medicine 46(2): 261–266. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2YVVhmJ>. Ei päivitystietoa Luettu 2019/1/28
- Neuvonen PJ (2013) Vakavien lääkehaittojen ja vaarallisten lääkeinteraktioiden ennakointi ja ehkäisy. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim; 129 (1):22–30. PDF- dokumentti. <https://bit.ly/2FTbErs>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/12.
- Neuvonen PJ (2017) Kuinka kliinisen farmakologian tutkimus ja edistysaskeleet ovat jalkautuneet käytäntöön ja mitä haasteita on ratkaistavana lähitulevaisuudessa? DOSIS Farmaseuttinen aikakauskirja 33(4): 232– 247. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2I4Yf38>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/12.
- Nexavar®-valmisteyhteenvedo (2018) PDF-dokumentti <https://bit.ly/2G1mr4g>. Päivitetty 2014/6/18. Luettu 2018/3/30.
- Niela-Vilén H & Hamari L (2016) Kirjallisuuskatsauksen vaiheet. Teoksessa Suhonen R, Axelin A & Stolt M (toim.) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja. Sarja A:73/2016. Turku 2016.
- Nieminen H (2006) Kvalitatiivisen tutkimuksen luotettavuus. Teoksessa: Paunonen M. & Vehviläinen-Julkunen K. (toim.) Hoitotieteen tutkimusmetodiikka. 1.-3. painos. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit Oy, 215–221.
- NCRP (2007) Management of radionuclide therapy patients. Report 155. Bethesda, MD. National Council on Radiation Protection and Measurements. 63.
- Nolan J, Nolan M & Booth A (2001) Developing the nurse's role in patient education: rehabilitation as a case example. International Journal of Nursing Studies. 38(2): 163–73.
- Novak JD (2002) Meaningful learning: The essential factor for conceptual change in limited or inappropriate propositional hierarchies leading to empowerment of learners. Learning 86(4): 548–571. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UsVeQE>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/13
- Nurit P, Bella BC, Gila E & Revital Z (2009) Evaluation of a nursing intervention project to promote patient medication education. Journal of Clinical Nursing. 18(17): 2530–2536.
- Nyman K & Markkola A (2018) Kilpirauhaskyhmyn kaikukuvaus ja ohutneulanäytteenoton aiheet. Duodecim. (134): 280–288.
- Näntö-Salonen K & Ruusu P (2007) Nuoren diabeetikon komplianssi haastaa hoitoyksikön. Diabetes ja lääkäri 36(5): 7–12.
- Oivanen T, Pylkkänen L & Hietanen P (2006) Toipuminen syövästä. Teoksessa: Hakama M, Hakulinen T, Johansson R, Rautalahti M & Vertio H (toim) Syöpä 2015. Syöpäsäätiö. Suomen Syöpäsäätiön julkaisuja 68. Kuopio: Suomen Graafiset Palvelut 2006. 56. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2WQVOEt>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/4/4.
- Ojasalo K, Moilanen T & Ritalahti J (2014) Kehittämistyön menetelmät. Uudenlaista osaamista liiketoimintaan. Sanoma Pro.
- Onnismäa, J (2007) Ohjaus- ja neuvontatyö. Aikaa, huomiota ja kunnioitusta. Gaudeamus Helsinki University Press. Oy Yliopistokustannus.

- Pacini F, Castagna MG, Brilli L & Pentheroudakis G (2010) Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annual Oncology*. 21 Suppl (5): 214–219. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2WHAiC2>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/13.
- Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M & Tuttle M. (2012) Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 22(8): 778–783.
- Palmu P & Suominen T (1999) Nuoren lyhytkirurgisessa hoidossa olevan potilaan ohjaus. *Hoitotiede*, 11(3): 119–127.
- Partanen L & Lommi J (2006) Moniammatillisella yhteistyöllä tehoa sydämen vajaatoiminnan hoitoon. *Duodecim*. (122) 2009–2016.
- Parttimaa S (2011) Ohjauksen toimintamalli syöpäpotilaan hoitopolulla perusterveydenhuollossa. *Syöpäsairaanhoitaja*. (2): 19.
- Paul S (2008) Hospital discharge education for patients with heart failure: what really works and what is the evidence? *Clinical article. Critical Care Nurse*. 28(2):66–82.
- Pazini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA & Wiersinga WM (2006) European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of follicular epithelium. *European journal of Endocrinology* (154):787–803.
- Peikes D, Chen A, Schore J & Brown R (2009) Effects of Care Coordination on Hospitalization, Quality of Care, and Health Care Expenditures Among Medicare Beneficiaries15 Randomized Trials. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2Kmt9WN>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/3/22.
- Peltoniemi A (2007) Terveysthuoltohenkilöstön valmiudet ohjata hemofiliaa sairastavia ja heidän perheitään. *Acta Universitatis Oulensis. D MedicA* 912. Oulun yliopisto, Oulu. <https://bit.ly/2ORV5jT>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/4/4.
- Pelttari H, Mäenpää H & Välimäki M (2007) Papillaarinen ja follikulaarinen kilpirauhassyöpä. *Duodecim*. (123): 2093–2101.
- Pelttari H, Välimäki, M Löyttyniemi E & Schalin-Jäntti C (2010) Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma – a 16 yr follow-up study. *European Journal of Endocrinology*. 163(5):757–763.
- Pelttari H (2012) Long-term outcome of patients with low-risk papillary or follicular thyroid carcinoma. Väitöskirja. Helsinki, Helsingin yliopisto. www-dokumentti. <https://bit.ly/2IznEr>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/4/11.
- Pelttari H (2016) Kilpirauhasen syöpä. Lääkärikirja Duodecim. www-dokumentti. <https://bit.ly/2U1Avyn>. Päivitetty 2016/8/30. Luettu 4/24/2018.
- Pérez-Soler R, Delord JP, Halpern A, Kelly K, Krueger J, Surenda M, von Pawel J, Temel J, Siena S, Soulières D, Saltz L & Leyden J (2005) HER1/EGFR Inhibitor-Associated Rash: Future Directions for Management and Investigation Outcomes from the HER1/EGFR Inhibitor Rash Management Forum. *The Oncologist*. 10(5): 345–356 PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2YTU9Vg>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- Peterson M (2006) Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* (21): 34–39.
- Pfistermeister B, Sass A, Criegee-Rieck M, Bürkle T, Fromm MF & Maas R (2014) Inconsistencies and Misleading Information in Officially Approved Prescribing Information from Three Major Drug Markets. *Clinical Pharmacology and Therapy* 96(5): 616–624.
- Pietilä A-M, Länsimies-Antikainen H, Vähäkangas K & Pirttilä T (2010) Terveysten edistämisen eettinen perusta. Teoksessa: Pietilä A-M (toim) Terveysten edistäminen: teorioista toimintaan. Helsinki: WSOY.

- Pitkänen M, Hyödynmaa S & Tenhunen M (2002) Säteilylajit ja sädehoitolaitteet. Teoksessa: Joensuu H, Kouri M, Ojala A, Tenhunen M & Lyly T (toim) Kliininen sädehoito. Helsinki: Duodecim. 10–23.
- Pohjanoksa-Mäntylä M (2010) Medicines information sources and services for consumers: A special focus on the Internet and people with depression. Väitöskirja. Helsingin yliopisto.
- Polit D & Beck CT (2012) Nursing research: generating and assessing evidence for nursing practice. Ninth Edition. Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Pope C & Mays N (1995) Qualitative research: reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2U0G0xp> Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1
- Poskiparta, M, Liimatainen L, Kettunen T & Karhila P (2001) From nurse-centered health counseling to empowermental health counseling. Patient Education and Counseling 45, 69–79.
- Pudas-Tähkä, S-M & Axelin, A (2007) Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen aiheen rajaaminen, hakutermit ja abstraktien arviointi. Teoksessa: Johansson, K, Axelin, A, Stolt, M (toim) Systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja sen tekeminen. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja. A: 51/2007. Turun yliopisto.
- Pukkala E (2005) Suomalaiset vanhenevat, syöpätapaukset lisääntyvät. Syöpä – Cancer 2005.(4): 13–14.
- Pukkala, Eero & Sankila, Risto & Rautalahti, (Matti 2006) Syöpä Suomessa 2006. Helsinki: Suomen Syöpäyhdistys. 44–45.
- Potilasvakuutuskeskus (PVK) (2017) Potilasturvallisuussanasto. www-dokumentti <https://bit.ly/2Keg76P>. Päivitetty 2017/12/12. Luettu 2019/3/1.
- Pyrhönen S (2000) Uudet syöpälääkkeet. Duodecim 2000(116): 2841–2852. PDF- dokumentti. <https://bit.ly/2FP11Ws>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/4/4.
- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, Gore M, Desai AA, Patnaik A, Xiong HQ, Rowinsky E, Abbruzzese JL, Xia C, Simantov R, Schwartz B & O'Dwyer PJ (2006) Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib inpatients with metastatic renalcell carcinoma. Journal of Clinical Oncology;(24): 2505–2512. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2Z0lssn>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/13.
- Rautalahti M (2006) Syöpä psyykkisenä ja sosiaalisena haasteena. Teoksessa: Hakama M, Hakulinen T, Johansson R, Rautalahti M & Vertio H (toim) Syöpä 2015. Syöpäsäätiö. Suomen Syöpäsäätiön julkaisuja, 68. Kuopio: Suomen Graafiset Palvelut 2006. 17. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2WQVOEt>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/4/4.
- Raynor DK, Blenkinsopp A, Knapp P, Grime J, Nicolson DJ, Pollock K, Dorer G, Gilbody S, Dickinson D, Maule AJ & Spoor P (2007) A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines. Health Technology Assessment 11(5): 1–160. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2D0POBI>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- Regenstein M, Andres E, Nelson D, David S, Lopert R & Katz R (2012) Medication Information for Patients with Limited English Proficiency: Lessons from the European Union. Journal of Law, Medicine & Ethics 40(4): 1025–1033.
- Ren Z, Zhu K, Kang h, Lu M, Qu Z, Lu L, Song T, Zhou W, Yang W, Wang X, Yang Y, Shi L, Bai Y, Guo X & Ye SL (2012) A Randomized Controlled Trial of the Prophylactic Effect of Urea-Based Cream on Sorafenib-Associated Hand-Foot Skin Reactions in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. Journal of Clinical Oncology 33(8) 894–900. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2OTAOKv>.



- Rentola M (2008) Hyvä opas. Teoksessa: Jussila R, Ojanen E & Tuominen T (toim) Tieto kirjaksi. 1.-2. painos, 92-107. Saarijärvi: Saarijärven Offset Oy.
- Resnik DB (2015) What is Ethics in Research & Why is it Important? The National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2BkYvaj>. Päivitetty 2015/12/1. Luettu 2019/11/22.
- Rhoades EA (2011) Literature reviews. The Volta Review. 11 (3): 353–368.
- Repo I & Nuutinen T (2003) Viestintätaito. Helsinki: Otava.
- Rinnekar S (2007) pro gradu -tutkielma. Jyväskylän yliopisto. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2I9asnj>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1
- Rosário PWS, Barroso AL, Rezende LL, Padroã EL, Borges MAR & Guimarães VC (2006) Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. Thyroid 16(7): 667–670. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2IIRWaM>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/13.
- Ross D & Hughes T (2004) Cancer treatment with kinase inhibitors: what have we learnt from imatinib? British Journal of Cancer (90): 12–19.
- Routasalo P & Pitkälä K (2009) Omahoidon tukeminen. Opas terveydenhuollon ammattihenkilöille. Suomalainen lääkärisseura Duodecim. Forssan kirjapaino 2009.
- Rubino C, de Fathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C & Schlumberger M (2003) Second primary malignancies in thyroid cancer patients. British Journal Cancer (89): 1638–1644.
- Rycroft-Malone J, Latter S, Yerrel P & Shaw D (2000) Nursing and medication education. Nursing Standard 14(50): 35–40.
- Saaranen-Kauppinen A & Puusniekka A Tutkimuksen arviointi – reflektointia. KvaliMOTV – Menetelmäopetuksen tietovaranto [verkkojulkaisu]. Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoaarkisto www.-dokumentti. <https://bit.ly/2U2wkSK>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/23.
- Sacks W, Fung C, Chang J, Waxman A & Braunstein GD (2010) The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: A systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966-2008. Thyroid 20(11): 1235–1245. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2Z222mP>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/23.
- Salanterä S, Virtanen H, Johansson K, Elomaa L, Salmela M, Ahonen P, Lehtikunnas T, Moisander M-L, Pulkkinen M-L & Leino-Kilpi H (2005) Yliopistosairaalan kirjallisten potilasohjausmateriaalin arviointi. Hoitotiede 17(4): 217–228.
- Salmela P (2013) Mikrokarsinoma: pahan alku vai harmiton havainto? Julkaisusarjassa Endokriiniset syövät. Syöpäsäätiön XL symposiumi 7.–8.2.2013. Focus Oncologiae –Syöpäsäätiön julkaisusarja 2013:14.
- Salminen E (2000) Syöpää sairastavan potilaan hoitotyö. Teoksessa: Kuuppelomäki M (toim) Syöpä ja sen lääketieteellinen hoito. Porvoo: WSOY.
- Salminen E (2018) Säteily ja terveys. Lääkärikirja Duodecim. www-dokumentti. <https://bit.ly/2IkAOSD>. Päivitetty 2018/30. Luettu 2019/3/3.
- Sand O, Sjaastad OV, Haug E & Bjälle JG (2012) Ihminen Fysiologia ja anatomia. 2. painos. Helsinki: Wsoypro.
- Sanford R (2000) Caring through relation and dialogue: a nursing perspective for patient education. Advances in Nursing Science 22(3): 1–15.
- Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, Brewster DH, Scélo GL, Pukkala EV, Hemminki KM, Anderson AG, Tracey EG, Kliever EG, Tonita JG, Jonasson JG, Martos CG, Boffetta PG & Brennan PG (2006) Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. The Journal of Endocrinology and Metabolism 91(5): 1819–1825.

- Sarajärvi A (2002) Sairaanhoidon opiskelijoiden hoitotyön näkemyksen muotoutuminen sairaanhoitajakoulutuksen aikana. Acta Universitatis Ouluensis. Sarja D, osa 674. Väitöskirja. Oulun yliopisto, Oulu.
- Sarvimäki A & Stenbock-Hult B (2009) Hoitotyön etiikka. Helsinki: Edita Prima.
- Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G & Gerstein HC (2004) a systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. (89): 3668–3678.
- Schalin-Jäntti, C (2008) Kilpirauhassairaudet ja raskaus. Suomen lääkirilehti 35(63): 2795–2800.
- Schalin-Jäntti C (2013a). Saavatko potilaat liikaa tyroksiinia? Julkaisusarjassa Endokriiniset syövät. Syöpäsäätiön XL symposiumi 7.–8.2.2013. Focus Oncologiae –Syöpäsäätiön julkaisusarja 2013:14.
- Schalin-Jäntti C (2013b) Suomen Endokrinologit r.y:n verkkosivut. www-dokumentti. <https://bit.ly/2OUJikK>. Päivitetty 2013/7/12. Luettu 2018/1/31.
- Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, Bardet S, Leenhardt L, Bastie D, Schwartz C, Vera P, Morel O, Benisvy D, Bournaud C, Bonichon F, Dejax C, Toubert M-E, Leboulleux S, Ricard M & Benhamou E (2012) Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. New England Journal of Medicine (366): 1663–73. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2CZzam4>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/4.
- Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F & Pacini F (2014) Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinology. 2(5):356–358.
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose M, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim S-B, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J & Sherman SI (2015) A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with <sup>131</sup>I-refractory differentiated thyroid cancer. The New England Journal of Medicine. (372):621–630.
- SFS (2012) Suomen standardoimisliitto. Käyttöohjeiden laatiminen. Jäsentäminen, sisältö ja esittäminen. Osa 1: Yleiset periaatteet ja yksityiskohtaiset vaatimukset. 1. painos. Helsinki.
- Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cuffe A, Fieffé S, Pochart J-M, Cochet I, Crevisy E, Dalac A, Papathanassiou D & Toubreau M (2012) Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. (97): 1526–1535. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uxGQqP>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/13.
- Sciuto R, Romano L, Rea S, Marandino F, Sperduti I & Maini CL (2001) Natural history and clinical outcome of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 1503 patients treated at a single institution. Annals of Oncology. (20): 1728–1735.
- Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F & Schlumberger MJ (2017) Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. Archives Endocrinology and Metabolism 61(1): 81–89. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2IihS70>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/8.
- Seo GH, Cho YY, Chung JH, Kim SW (2015) Increased Risk of Leukemia After Radioactive Iodine Therapy in Patients with Thyroid Cancer: A Nationwide, Population-Based Study in Korea. Thyroid. 25(8): 927–934. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uxGQqP>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/16.

- Shah K, Tarasova V, Davidian M & Anderson RJ (2015) Painful acute thyroiditis induced by <sup>131</sup>I treatment of Graves' disease. (2015) www-dokumentti. <https://bit.ly/2VtW2kE>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/8.
- Shelswell N (2002) Perioperative Patient Education for Retinal Surgery. AORN Online. The Association of Perioperative Registered Nurses 75(4), 801–807.
- Shepler RT, Todd R, Shepler MD, Sherman SI, Faustina M-M, Busaidy NL, Ahmadi AM & Esmaeli B (2003) Nasolacrimal Duct Obstruction Associated with Radioactive Iodine Therapy for Thyroid Carcinoma. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. PDF-Dokumentti. 19(6): 479-481. <https://bit.ly/2TYRH7v>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/8.
- Shimaoka K, Schoenfeld DA, De Wys WD, Creech RH, De Conti RA (1985) Randomized trial of Doxorubicin versus Doxorubicin plus Cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer (56): 2155–2160
- sic! Lääketietoa Fimeasta. Lääkkeiden haittavaikutukset arvioidaan perusteellisesti. www-dokumentti. <https://bit.ly/2WRltNj>. Luettu 2018/2/14.
- Sihvo E, Heiskanen I, Helminen O, Mäenpää H & Mäkitie A (2019) Erilaistuneen kilpirauhassyövän invaasio hengitysteihin - kuratiivistavoitteinen hoito. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 135(3): 239-48. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uX7HwE>. Luettu 2019/2/13.
- Sipilä P (2019). Säteihoito. Säteilyn käyttö. STUK. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uWKdY>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/30.
- Sisson JC, Freitas J, MacDougall IR, Dauer, LT, Hurley JR, Brierley JD, Edinboro CH, Rosenthal D, Thomas MJ, Wexler JA, Asamoah E, Avram AM, Milas M & Greenlee C (2011) Radiation Safety in the Treatment of Patients with Thyroid diseases by Radioiodine <sup>131</sup>I: Practice Recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid 21(4):335–346. PDF-okumentti. <https://bit.ly/2ONgquL>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/
- SKY:n lausunto (2017) Ote kansallisesta hoitosuosituksista: kilpirauhassyöpä. Suomalainen kansallinen kilpirauhassyövän hoidon asiantuntijaryhmä Finnish Thyroid Cancer Group, FTCG 2017. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/211UkTN>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/3/30.
- Soimakallio S, Kivisaari L, Manninen H, Svedström E & Tervonen O (2005) (toim) Teoksessa: Radiologia. Helsinki: WSOY.
- SOITE-potilasohje (2018) Radiojodihoito 10 mCi (alle 400MBq). www-dokumentti <https://bit.ly/2HMTyuI>. Päivitetty 2018/6/26. Luettu 2019/2/5.
- Soohbany MS (1999) Counselling as part of the nursing fabric: where is the evidence? A phenomenological study using “reflection in actions as a tool for framing the “lived counseling experiences of nurses”. Nurse Education Today (19):35–40.
- Soppi E (2013) Kilpirauhanen ja kilpirauhassairaudet. Kirja potilaalle. M.I.T Consulting Oy ja Esa Soppi. Kirjapaino Markprint Oy. 7, 26, 41, 59-61, 63-64.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E ym. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 21(10): 1081–125.
- Stakes (2007) Potilasturvallisuussanasto lääkehoidon turvallisuussanasto Stakes ja Lääkehoidon kehittämiskeskus ROHTO. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2Vwi46w>. Päivitetty 19.12.2007. Luettu 2018/3/30
- Stolt M, Axelin A & Suhonen R (2916) Lukijalle. Teoksessa Suhonen R, Axelin A & Stolt M (toim) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja. Sarja A:73/2016. Turku 2016.
- Stony Brook Cancer Center (2019) Radioactive Iodine <sup>131</sup>I (I-131). www.-dokumentti. <https://bit.ly/2Ip85My>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/27.



- STUK (2009) Säteilyn terveysvaikutukset. Säteily- ja ydinturvallisuuskatsauksia. Vammalan Kirjapaino Oy Helsinki 2009.
- STUK (2015) Aiheet. Mitä säteily on. Ionisoiva säteily. www.-dokumentti. <https://bit.ly/2G9Wj>. Ei päivitystietoa. 2015/5/14. Luettu 2019/1/2.
- STUK (2015) Aiheet. Säteily terveydenhuollossa. Isotooppilääketiede. www.-dokumentti. <https://bit.ly/2OY44zS>. Päivitetty 2015/9/29. Luettu 2019/1/28.
- STUK (2017) Säteilyn terveysvaikutukset. Aiheet. Mitä säteily on. Säteilyn terveysvaikutukset. www.-dokumentti. <https://bit.ly/2IoexTR>. Päivitetty 2017/1/24. Luettu 2019/1/12/.
- ST-ohje 6.1. (2016) Säteilyturvallisuus avolähteiden käytössä. www.-dokumentti. <https://www.stuklex.fi/fi/ohje/ST6-1>. Päivitetty 2016/3/2. Luettu 2019/1/12
- ST-ohje 6.3. (2013). Säteilyturvallisuus isotooppilääketieteessä. <https://bit.ly/2KlaWc0>. Päivitetty 2013/1/14 Luettu 2019/2/4.
- StukLex (2014) NDir 2013/59/Euratom turvallisuutta koskevien perusnormien vahvistamisesta ionisoivasta säteilystä aiheutuvilta vaaroilta suojelemiseksi ja direktiivien 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom ja 2003/122/Euratom kumoamisesta 5.12.2013 (BSS-direktiivi, säteilyturvallisuusedirektiivi). 57 artikla. www.-dokumentti. <https://bit.ly/2ISfX5>. Luettu 2019/3/27. Päivitetty 2014/1/17.
- Suhonen R, Gustafsson M-L, Katajisto J, Välimäki M & Leino-Kilpi H (2008) Individualised Care Scale – Nurse Version: A Finnish validation study. Journal of Evaluation in Clinical Practice 16(1): 145–154.
- Suhonen R & Stolt M (2013) Potilaslähtöisen laadun arvioinnin strategiset lähestymistavat Teoksessa: Gröndahl W & Leino-Kilpi H (toim) Potilaslähtöinen hoidon laatu - näkökulmia arviointiin. Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja. Sarja A:67/2013. Turku 2013.
- Suhonen R, Axelin A & Stolt M (2016) Erilaiset kirjallisuuskatsaukset. Teoksessa Suhonen R, Axelin A & Stolt M (toim) Kirjallisuuskatsaus hoitotieteessä. Turun yliopisto. Hoitotieteen laitoksen julkaisuja. Tutkimuksia ja raportteja. Sarja A:73/2016. Turku
- Sulosaari V (2010) Vain otettu lääke tehoaa. Sairaanhoitaja 83(5):
- Sulosaari V, Suhonen R & Leino-Kilpi H (2010) An integrative review of the literature on registered nurses' medication competence. Journal of Clinical Nursing. (20): 464–478.
- Sulosaari V & Leino-Kilpi H (2013) Mitä on lääkehoidon osaaminen? Teoksessa Hoitotyön vuosikirja 2013. Sairaanhoitaja & lääkehoito. Keuruu: Otava. 188–191.
- Suomela M, Rahola T & Muikku, M (2019) Aiheet. Mitä säteily on. Sisäinen säteily. www.-dokumentti. <https://bit.ly/2lofgV5>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/20.
- Suomen kilpirauhaspotilaat (2019) Kilpirauhasen kasvaimet. www.-dokumentti. <https://bit.ly/2FZ5jL7>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/28.
- Suomen syöpärekisteri (2019) Syöpätilastosovellus. www.-dokumentti. <https://bit.ly/2D5PSzY>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/20.
- Sutent (sunitinib) capsules prescribing information (2011) PDF-dokumentti. Päivitetty 2011/ Luettu 2019/1/20. <https://bit.ly/2OWe0tC>. Päivitetty 2011. Luettu 2019/1/20.
- Suurnäkki A (2010) Versio 1.0. Espoon omahoitoahanke. - Kroonisesti sairaiden hoitomallin ja omahoitoa tukevien palvelujen kehittäminen. Hankkeen loppuraportti 1.9.2005– 28.2.2010. <https://bit.ly/2Z0Owjg>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/28.
- Säteilysuojelu 97 (1999) Säteilysuojelu jodi 131- hoidon jälkeen - avohoitopotilaista ja sairaalasta päässeistä potilaista aiheutuva altistus. Euroopan komissio. Luxembourg: Euroopan yhteisöjen virallisten julkaisujen toimisto. www.-dokumentti. <https://bit.ly/2KhIA6>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/7.

- Taam-Ukkonen M & Saano S (2011) Turvallisen lääkehoidon perusteet. 1. – 3. painos. Helsinki: WSOY.
- Tarceva (erlotinib) prescribing information (2004) PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UH7OLC>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/09/13.
- Terry RD, Keefe SM, Grande CM, Zifchak L & Brose MS (2013) Timing and severity of skin-related adverse events in a phase II trial of sorafenib in patients with advanced thyroid cancer [Abstract e17009] Journal of Clinical Oncology (Meeting Abstracts) (31).
- Terveystieteiden tutkimuskeskus (2011) Kuntaliiton verkkojulkaisu. (toim) Koivuranta-Vaara P. 1. painos Suomen Kuntaliitto Helsinki.
- Terveystieteiden tutkimuslaki 1326/2010. www-dokumentti. <https://bit.ly/2FYGLSu>. 2010/12/30. Luettu 2019/09/13
- Theracap® -valmisteyhteenveto (2019) PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2I6ijSF>. Päivitetty 26.2.2019. Luettu 2019/3/27
- THL (2014) Kansantaudit. Syövän yleisyys. www-dokumentti. <https://bit.ly/2OOMtu4>. Päivitetty 2014/9/26. Luettu 2019/3/27.
- THL (2018) Sosiaali- ja terveystieteiden luokitukset. Hoidon haittavaikutusten kirjaamisen erillisohjeet. [www.-dokumenttihttps://bit.ly/2I8gapy](https://bit.ly/2I8gapy). Päivitetty. 2018/10/25. Luettu 2019/1/28.
- Thompson MA (2001) Radiation Safety Precautions in the management of the hospitalized I-131 therapy patient. Journal of Nuclear Medicine Technology 29(2):61–66.
- Thyrogen® -valmisteyhteenveto. www-dokumentti. Thyrogen -valmisteyhteenveto. EMA/727331/2012. EMA/H/C/000220. Julkinen EPAR-yhteenveto. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uWwEZb>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/4/20.
- Tilastokeskus (2017) Kuolemansyyt 2016. www.- <https://bit.ly/2JPXedd>. Päivitetty 2017/12/29. Luettu 2019/2/5.
- Timonen L & Sihvonen M (1998) Guidance for breast cancer patients in the surgical ward and in the outpatient department. Hoitotiede. 10(5): 299–308. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2GaygFh>. Luettu 2019/2/5.
- Timperi E (2014) Hyvät säteilyturvallisuuksikäytännöt radiojodi- ja lutetiumhoidoissa ja niiden toteutuminen HYKS Syöpäkeskuksessa. Metropolia Ammattikorkeakoulu.
- Toft A (2001) Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. New England Journal of Medicine (345): 512–516.
- Torvinen P (2016) Rintasyöpä on Suomen yleisin syöpä, yhteensä syöpiin sairastuu vuodessa jo yli 32 000 ihmistä. Mediuutiset 18.4.2016. www.-dokumentti.<https://bit.ly/2Wr52qS>. Luettu 2019/1/12.
- Tuomi J & Sarajarvi A (2002). Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi. Tammi.
- Tuorila H (2013) Potilaan voimaantaminen ei horjuta vaan tukee asiantuntijaa. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 129(6): 666–671.
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta (2012). Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2G7OJJg>. Päivitetty 2012/11/14. Luettu 2016/09/13.
- Tveiten S & Knutsen IR (2011) PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2D6nFJz>. Ei päivitystietoa. Luettu 2018/09/13.
- Vaisman F, Shaha A, Fish S & Tuttle M (2012) Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. Clinical Endocrinology (Oxf) 75(1) :112–119. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2Kls4OW>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/13.

- Varhila, K (2015) Turvallinen lääkehoito. Esipuhe. Opas lääkehoitosuunnitelman tekemiseen sosiaali- ja terveydenhuollossa. Inkinen R, Volmanen P Hakoinen S (toim.) Ohjaus 14. 2015. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy Tampere, 2015. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2UEj6QL>. Ei päivitystietoa Luettu 2019/1/11.
- Vassilopoulou-Sellin R, Palmer L, Taylor S & Cooksley (1999) Incidence of Breast Carcinoma in Women with Thyroid Carcinoma Pages, Cancer 1999. vol. 85(3) 696–705.
- de Vathaire F, Schlumberger, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, de la Genardiére E, Meunier F, Parmentier C Hill C & Sancho-Garnier H (1997) Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. British Journal of Cancer. 1997. 75(5):734–739. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2uRDLIK>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/2/11.
- Vauhkonen I & Holmström P (2012) Sisätaudit, 4. uudistettu painos. Helsinki: Sanoma Pro Oy.
- Verburg F, Stokkel M, Duren C, Verkooijen R, Mäder, U, Isselt J, Marlowe R, Smit J, Reiners C & Luster M (2010) No survival difference after successful (131)I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Vol.37(2):276–283.
- Vilen M, Leppämäki P & Ekström L (2008) Vuorovaikutuksellinen tukeminen. 3., uudistettu painos, 2008. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit Oy
- Vilkka H & Airaksinen T (2003) Toiminnallinen opinnäytetyö. Helsinki: Tammi.
- Virtanen H, Leino-Kilpi H. & Salanterä S. (2007) Empowering discourse in patient education. Patient Education Counseling. 66(2) 140–146. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2U5A9GP>. Luettu 2019/1/22
- Virtanen H. (2015) Nursing Students’ Learning about an Empowering Discourse in Patient Education. Väitöskirja. Turun yliopisto
- Votrient (pazopanib) prescribing information (2009) PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2ImXYb0> Päivitetty 2011. Luettu 2019/1/20.
- Voutilainen A (2010) Voimavaralähtöinen potilasohjaus. Kuvauksia terveysneuvonnan toteutumisesta perusterveydenhuollossa. Hoitotiede. Hoitotieteen laitos. Pro gradu -tutkielma. Itä-Suomen yliopisto.
- Vrn (2015) Valtion ravitsemusneuvottelukunta suosittelee seuraavia toimenpiteitä väestön jodin saannin parantamiseksi. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2ItyLfl>. Päivitetty 2015/2/10. Luettu 2019/1/20.
- Vuori-Kemilä A, Lindroos S, Nevala S & Virtanen J (2005) Ihmisen hyvä. Etiikka lähihoitotyössä. Helsinki: WSOY. 48, 82.
- Välimäki M & Schalin-Jäntti C (2009) Kilpirauhanen. Teoksessa: Välimäki M, Sane T & Dunkel L (toim) Endokrinologia. 2. uudistettu painos. Kustannus Oy Duodecim. 175.
- Walsh D & Shaw DG (2000) The design of written information for cardiac patients: a review of the literature. Journal of Clinical Nursing 9(5): 658–667.
- Whithers HR (1992) Biologic basis of radiation therapy, in Perez CA, Brady LW (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology (ed 2). Philadelphia, PA, JB Lippincott Company, 1992, p 64
- Whittemore R (2005) Combining Evidence in Nursing Research. Methods and Implications. Nursing Research 54(1):56–62.
- Whittemore R & Knafl K (2005) The Integrative Review: Updated Methodology. Journal of Advanced Nursing 52(5): 546–553.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH (1986) Phase II evaluation of Doxorubicin plus Cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. Cancer Treatment Reports (70): 405–407.
- Wright P (2003) Criteria and ingredients for successful patient information. Journal of Audiovisual Media in Medicine 2 (1): 6–10.

- Wyszomirska A (2012) Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nuclear Medicine Review* 15(2): 120–123.
- Zablotska L, Ron E, Rozhko AV, Hatch M, Polyanskaya ON, Brenner AV, Lubin J, Romanov GN, McConnel RJ, O'Kane P, Evseenko VV, Drozdovitch VV, Luckyanov N, Minenko VF, Bouville A & Masyakin B (2010) Thyroid Cancer Risk in Belarus among Children and Adolescents Exposed to Radioiodine after the Chornobyl accident. *British Journal of Cancer*. PDF-dokumentti <https://bit.ly/2UlfrrP>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/1/22.
- Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisiol TM, Howe JR, Cremonesi M & Kwekkeboom DJ (2013) The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear medicine and molecular imaging* 40(5): 800–816. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2D4Q1E5>. Luettu 2019/1/23
- Öster H (2006) Täsmähoitoa radioaktiivisilla isotoopeilla. *Alara* 2006(3): 8–9. <https://bit.ly/2D3b5L6>. Luettu 2019/1/23.

#### Haastattelut:

- 1) Mäenpää H (2015) Syöpätautien erikoislääkäri, Hyks Syöpäkeskus. Henkilökohtainen tiedonanto haastattelutilanteessa 12.9.2015.
- 2) Wirlander, R (2018) Asiantuntijasairaanhoitaja, Hyks Syöpäkeskus. Henkilökohtainen tiedonanto haastattelutilanteessa 4.4.2018 ja 5.3.2019

#### Tutkimusaineisto:

- 1) Brose MS, Frenette CT, Keefe SM & Steind SM (2014) Management of Sorafenib-Related Adverse Events: A Clinician's Perspective. *Seminars in Oncology* 41, (Suppl 2): S1–S16. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2D7Wgqz>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.
- 2) Walko CM & Grande C (2014) Management of Common Adverse Events in Patients Treated with Sorafenib: Nurse and Pharmacist Perspective. *Seminars in Oncology* 41(Supplement 2): S17–S28 17–28. PDF-dokumentti. <https://bit.ly/2D7Wgqz>. Ei päivitystietoa. Luettu 2019/3/1.

## LIITE 1

Liite 1. Sisällönanalyysi. Sorafenibihoiton aiheuttamat yleisimmät haittavaikutukset, niiden hallinta ja hoito

	Walko & Grande (2014) Haittavaikutusten luokkavaikutus- näkökulma	Brose ym. (2014b) Haittavaikutusten sairauslähtöinen näkökulma
Iho-oireet	<p>Kaikkein tavallisimpia sorafenibihoitoon liitettyistä haittavaikutuksista ovat erilaiset iho-ongelmat, muun muassa HFSR ja ihottuma, ja ne esiintyvät yleensä asteen yksi ja kaksi haittavaikutuksina</p> <p>Ne ilmenevät yleensä ensimmäisten kuuden hoitoviikon aikana</p> <p>Jos ne pahenevat asteiden kaksi ja kolme haittavaikutuksiksi, niillä on tilastollinen merkitsevyys potilaan kokemaan elämänlaatuun.</p> <p>HFSR:n tärkein proaktiivinen hoito on ihon säännöllinen kosteuttaminen ureapitoisella voiteella</p> <p>HFSR:n vakavuutta voidaan vähentää aikaisen havaitsemisen, potilasohjauksen ja proaktiivisen hoidon avulla</p> <p>standardihoitoa eikä näyttöön perustuvaa tietoa ihohaittojen hoidosta ei ole.</p> <p>ureapitoisen voiteen profylaktisesta käytöstä HFSR:n hoitoon (Ren ym. 2012). Tässä tutkimuksessa osoitettiin, että 10% -ureapitoista voidetta kolme kertaa päivässä käyttävillä potilailla merkitsevästi vähemmän HFSR:aa ja sen ensimmäinen ilmentymä havaittiin heillä tilastollisesti merkitsevästi myöhemmin.</p> <p>HFSR:n onnistunut hallinta ja hoito riippuu potilaan ja häntä hoitavan moniammatillisen hoitotiimin hyvästä yhteistyöstä.</p> <p>Välitön ja oikea-aikainen puuttuminen ovat avainasemassa silloin, kun HFSR:n ensi oireita on havaittavissa,</p>	<p>Yleisin haittavaikutus, joka vaikuttaa potilaan elämänlaatuun on HFSR ja ihottuma, se esiintyy usein punanäppyläisenä joko vain raajoissa tai myös koko kehossa</p> <p>TARGET -tutkimuksen Escudier ym. 2007) alaryhmäanalyysissä HFSR:aa esiintyi eniten hoidon alussa; syklissä yksi (29%) ja sykleissä kaksi (16%), kolme (3%) ja neljä (1%).</p> <p>Asteen kolme–neljä haittavaikutukset esiintyivät myös useimmiten hoidon alussa, sykleissä yksi–viisi ja seitsemän (Escudier ym. 2007).</p> <p>Vaiheen kaksi kilpirauhassyöpätutkimuksessa HFSR:aa todettiin yleisimmin syklissä kaksi ja se väheni sykliin kuusi mentäessä. Näistä potilaista oli asteen kaksi (39%) ja asteen kolme (10%) haittavaikutuksia ja 31% potilaista täytyi vähentää annosta HFSR:n vuoksi.</p> <p>HFSR:n tärkein proaktiivinen hoito on ihon säännöllinen kosteuttaminen ureapitoisella (eli karbamidipohjaisella) voiteella</p> <p>Alkaen HFSR:n ensimmäisistä oireista potilasta voidaan asianmukaisella hoidolla ohjata vaikeimman ajanjakson yli ja jatkaa sorafenibihoitoa ilman annoksen pienentämistä tai hoidon keskeytystä</p> <p>Sorafenibihoiton päätavoite on saada potilas pysymään tavanomaisessa lääkeannostelussa niin pitkään kuin on mahdollista</p>

	<p>koska lievemmat oireet ovat hoidettavissa nopeammin pienemmällä vaivalla.</p> <p>Säännöllinen käsien ja jalkojen sekä ihon tarkkailu</p> <p>Jalkoja tukevat, mukavat jalkineet, ylimääräinen iho (hyperkeratoosi) ja kovettumat (paksut calluset) poistetaan jalkahoitajalla</p> <p>Vaikka HFSR:a voidaan hoitaa pääasiallisesti ihon kosteuttamisesta huolehtimalla, tulehduskipulääkettä (NSAID) ruokaan</p> <p>ihohaittavaikutusten hoito ja hallinta ovat pääasiassa kokemusperäisiä</p> <p>Ihottuman ja HSFR:n hoito on pääosin samanlaista</p> <p>ja sisältää ihon säännöllisen kosteuttamisen</p> <p>erilaisia paikallishoitoja, kortikosteroidivoiteiden, kutinaa lievittävien voiteiden ja erilaisten kutinaoireita lievittävien kääreiden käyttöä</p> <p>suun kautta otettavat antihistamiineista kuten difenhydramiini</p> <p>Väsyttämättömiä antihistamiineja voidaan myös harkita pitkäaikaiseen hoitoon.</p> <p>Paikalliset antihistamiinivoiteet saattavat pahentaa kutinaa (kirjoittajien oma havainto)</p>	<p>Säännöllinen käsien ja jalkojen sekä ihon tarkkailu on potilaan omahoidossa tärkeää</p> <p>Tarvittaessa potilasta ohjataan poistattamaan ylimääräinen iho (hyperkeratoosi) ja kovettumat (paksut calluset) jalkahoitajalla</p> <p>Potilaita ohjataan pitämään mukavia kenkiä, ja niissä tukevia pohjallisia, joissa on mahdollisimman vähän painepisteitä.</p> <p>Jalkoja tukevat, mukavat jalkineet vähentävät HFSR:n esiintymistä jaloissa (</p> <p>Potilasta ohjataan välttämään kuumaa vettä pesujen yhteydessä ja kosteuttamaan ihoa säännöllisesti</p> <p>Sorafenibihoidon kulmakivi on pitää iho hyvin kosteutettuna, poistaa kovettumat säännöllisesti ja käyttää kipulääkitystä tarvittaessa. Tämä on saavutettavissa potilasohjauksen ja proaktiivisen hoidon avulla</p> <p>Ihottuma on tavallisesti punoittava, makulaarinen ja näppyläinen ihottuma.</p> <p>Se saattaa levitä raajoihin joskus jopa koko kehoon. Ihottumaa esiintyy yleensä ensimmäisen hoitokuukauden aikana.</p> <p>Vaiheen kaksi kilpirauhassyöpätutkimuksessa (Terry ym. 2013) potilaiden vakavat ihottumahaittavaikutukset vähenivät kolmanteen sykliin mennessä ollen pahempia ensimmäisessä syklissä (19 %) ja 5 % potilaista oli asteen kaksi- kolme ihottumaa sykleissä yksi ja kolme).</p> <p>ihohaittojen (ihottuma ja HFSR) vakavuus ja esiintyvyys tasoittuvat sykliin 12 mentäessä. Potilaista oli 55 % sellaisia, joiden lääkeannostelua täytyi muuttaa ihottumahaittojen vuoksi, mutta kuitenkin 31 % potilaista pystyi myöhemmin palaamaan täyteen sorafenibiannosteluun.</p> <p>Kortisonivoiteilla voi olla jotain tehoa hoidon alkuvaiheessa, kun ihottuma on vielä lievää ja antihistamiinien antamista voi harkita, koska niillä on osoitettu olevan jonkin verran</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>lievitystä kutinaan (Pérez-Soler ym. 2005).</p> <p>Huomattavaa on, että Brose kumppaneineen (2014b) ei mainitse, tarkoittavatko he suun kautta otettavaa vai paikallisesti käytettävää antihistamiinia.</p>
		<p>Vakava ihottuma neljällä kirjoittajien potilaalla hoidettiin lyhyellä suun kautta otettavalla kortisonikuurilla (julkaisematon data).</p> <p>Löysät luonnonkuidusta valmistetut vaatteet ja paksun alkoholittoman kosteusvoiteen sekä auringonoton jälkeen käytettävien viilentävien ja rauhoittavien ihovoiteiden säännöllinen käyttö on suositeltavaa ennaltaehkäisemään ihoärsytystä.</p> <p>Useimmat ihottumat eivät ole kivuliaita ja hoituvat itsestään ja tällöin pelkkä potilasohjaus riittää. Sellaiset ihottumat, jotka haittaavat potilasta aiheuttaen epämukavuutta voidaan usein hoitaa vaihtamalla pesuaine miettoon, hajusteettomaan pesuaineeseen, lisäämällä ihon kosteutusta, kuuman veden välttämällä ja pitämällä väljiä, luonnonkuituisia vaatteita.</p>
Uupumus	<p>potilaan uupumista mahdollisesti aiheuttaviksi tekijöiksi vielä itse sairauden, nestehukan, lääkehoidon, ripulin, masennuksesta tai aliravitsemuksen. Uupumus saattaa liittyä myös samanaikaisiin endokriinisiin sairauksiin, kuten kilpirauhasen vajaatoimintaan, hypogonadismiin ja adrenaliinin riittämättömään eritykseen. Jos uupumuksen taustalla on hoitamaton verenpainetauti, voidaan sitä hoitaa verenpainelääkkeillä.</p> <p>Oikeanlaisen potilasohjauksen avulla voidaan selvittää uupumuksen moninaiset syyt, ja sen avulla voidaan löytää erilaisia uupumista aiheuttavia tekijöitä, kuten nestehukka, masennus, ruokahaluttomuus, ripuli ja kipu ja täten voidaan ohjata potilasta keskittämään päivittäiset toimintansa niille ajoille, jolloin uupumus on vähäisintä. Potilaita tulisi rohkaista kertomaan hoitohenkilökunnalle</p>	<p>Uupumusta on raportoitu säännöllisesti sorafenibitutkimuksissa (Escudier ym. 2007, Llovet ym. 2008, Brose ym. 2014). Sitä esiintyy yleensä määrätyn ajan, usein ensimmäisten neljän–kuuden kuukauden aikana ja se loppuu yleensä kirjoittajien oman kokemuksen mukaan noin viiden–kuuden kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta. Maksasyöpäpotilaiden kohdalla on usein epäselvää, johtuuko uupumus piilevästä maksasairaudesta vai liittyykö uupumus muuhun syöpähoitoon, kuten äskettäiseen tai vielä kesken olevaan transarteriaaliseen kemoembolisatiohoitoon ja mikä puolestaan taas on selkeästi lääkkeeseen liittyvää uupumusta. (Brose ym. 2014b.)</p> <p>Potilasohjauksen keinoin voidaan auttaa potilasta huomioimaan kaikki ne asiat, jotka potilaan tulee tietää ennen sorafenibihoidon aloitusta ja se,</p>

	<p>uupumuksesta välittömästi ja ylläpitämään avointa keskustelua sen kanssa koko hoitojakson ajan. Potilaita tulee ohjata huolehtimaan riittävästä nesteytyksestä, koska nestehukka saattaa pahentaa uupumusoireita. Myös ripulista kärsiviä potilaita ohjataan juomaan tarpeeksi.</p> <p>Uupumus, joka on painonlaskusta johtuvaa tai sen pahentamaa, saattaa olla seurausta muutoksissa potilaan makumuutoksista tai ruokahaluttomuudesta. Näitä voidaan hoitaa lisäämällä ruokaan ruokahalua kiihottavia aineita, kuten dronabiolia. Myös muita uupumista aiheuttavia tekijöitä tulee tutkia, esimerkiksi kilpirauhasen vajaatoiminta, unta huonontavat tekijät ja erilaiset psykiatriset sairaudet, kuten masennus ja/tai ahdistus saattavat aiheuttaa uupumusta. Lisäksi voidaan hyödyntää erilaisia energian hallintatekniikoita helpottamaan uupumista. Tähän liittyy myös se, että kehoitetaan potilasta lepäämään silloin, kun hänestä se tuntuu hyvältä.</p> <p>Painoa lisäävät ylä- ja alavartalon harjoitteet auttavat myös joskus uupumuksen hallinnassa. Nämä tulee yhdistää järkevästi potilaan päivärytmiin ja suhteuttaen ne potilaan tarvitsemiin lepotaukoihin. Harjoitteet tulisi aloittaa jo ennen sorafenibihoidon aloitusta.</p>	<p>mitä hoidon aikana on odotettavissa ja koska uupumus voi olla oire myös jostain muusta piilevästä sairaudesta, potilas pitäisi tutkia muiden uupumukseen vaikuttavien tekijöiden takia. Emotionaaliset stressitekijät kuten masennus ja ahdistus saattavat aiheuttaa uupumista kuten muut samanaikaisen sorafenibilääkityksen aiheuttamat haittavaikutukset (kipu, anemia ja univaikeudet).</p> <p>Potilaan ravitsemustekijöihin liittyvät seikat (paino, ruokailumuutokset, juominen ja elektrolyyttien saanti) ja vähentynyt fyysinen aktiivisuus ja hänen muut oheissairautensa, (esimerkiksi alkoholin tai muiden päihteiden väärinkäyttö), infektiot, sydämen, sisäelinten, ruoansulatuselimistön, maksan, keuhkojen tai munuaisten vajaatoiminta saattavat aiheuttaa uupumista ja niiden merkitys uupumisen mahdollisena aiheuttajina tuon syytä selvittää</p> <p>Yleensä uupumuksen hoito ei tarvitse lääkehoitoa, toisin kuin HFSCR ja ripuli, ja sorafenibihoitoon liittyvä uupumus paranee itsestään ilman hoitoa tai annoksen pienentämistä. Tässä potilasohjaus on avain uupumuksen hoitoon, sen avulla potilas osaa varautua uupumuksen itsehoitoon muokkaamalla itse oman päivärytminsä itselleen sopivaksi.</p>
Ripuli ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset	<p>Ennen hoitosuosituksen tekemistä tulee ripulin luonne selvittää, miten usein ja millä tavoin sitä esiintyy, miten vakavaa se on, minkälaisia määriä ja kuinka usein. Kuten kaikista muistakin haittavaikutuksien ilmenemisestä, potilasta tulisi ohjata ilmoittamaan hoitohenkilökunnalle myös ripuli- ja muista mahdollisista vatsaongelmista aikaisen ja tehokkaan haittavaikutusten hallinnan ja hoidon tehostamiseksi. Ripulista kärsiviä potilaita ohjataan juomaan tarpeeksi, vähintään noin 2–2,6 litraa päivässä. Varhainen puuttuminen voi ennaltaehkäistä mahdollisia jälkitauteja kuten kuivumista ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä ja tämä puolestaan auttaa</p>	<p>Ylävatsakipu saattaa aiheuttaa pitkällä aikajänteellä ruokahalun menetystä ja syömättömyyttä ja tämä puolestaan johtaa potilaan painon laskuun. Yleensä närästys johtuu refluksitaudista ja esiintyy asteen yksi ja kaksi usein sorafenibihoidetuilla potilailla. Närästysten hoito on yleisesti samankaltaista riippumatta kasvaimen tyypistä ja sitä voidaan hoitaa vähäkuittisella ruokavaliolla, sorafenibiannoksen ajoittamisella aina ennen ateriaa, ja käyttämällä probiootteja ja ruoansulatusnopeuttavia entsyymejä. Jos näistä keinosta ei ole apua, voi kokeilla protonipumppuinhäyttoreita ja sukralfaattisuspensiota, joita käytetään mahahaavan hoitoon ja jotka ovat</p>



	<p>potilasta pysymään suositellussa sorafenibin hoitoannostuksessaan.</p> <p>Nestetasapainon ylläpitämiseksi ja kuivumisen estämiseksi potilaan on syytä nauttia lisäksi elektrolyyttitasapainoa ylläpitäviä juomia, koska puutteellisesti hoidettu ripuli saattaa johtaa elektrolyyttitasapainon häiriöihin ja tätä kautta aiheuttaa esimerkiksi uupumista. Asteiden yksi ja kaksi ripulia voidaan tehokkaasti hallita ja hoitaa hyvällä oireenmukaisella hoidolla ilman, että sorafenibihoitoon tulee keskeytyksiä. Ripuli, joka esiintyy lähinnä asteina yksi ja kaksi, esiintyy useimmiten munuais- ja maksasyöpöpotilailla ensimmäisen hoitosyklin aikana ja kirjoittajien oman havainnon mukaan kilpirauhassyöpöpotilailla vasta 3–4 kk:n jälkeen ja voi täten alentaa potilaiden elämänlaatua merkittävästi, mikäli sitä ei hoideta tehokkaasti.</p> <p>Potilasohjauksessa tehokas ripulin hallintakeino on opastaa potilasta välttämään tiettyjä ruokia. Usein potilaat yrittävät löytää yhteyden ripuloinnin ja tiettyjen ruokien välillä ja saattavat olla turhautuneita, jos yhteyttä ei löydykään. Jos yhteys löytyy, voidaan sen avulla tehdä ruokavaliomuutoksia välttämällä kyseistä ruoka-ainetta. Sorafenibihoiton aikana potilaiden kannattaa välttää kuitupitoisia ja runsaasti rasvaa sisältäviä elintarvikkeita ja lisätä helposti sulavien, matalakuitupitoisten ruokien osuutta ruokavalioon.</p> <p>Nopeana ripulin hoitokeinona potilaita voidaan ohjata käyttämään loperamidia ohjeen mukaisesti, aloitusannosteluna 4 mg, ja sen jälkeen 2 mg joka neljäs tunti tai jokaisen löysän ulosteen jälkeen, nostaen annostelua niin kauan kuin haluttu tavoite on saavutettu. Ripulin ennaltaehkäisyyn 2 mg loperamidia puoli tuntia ennen jokaista sorafenibiannostelua saattaa olla tehokas sellaisilla potilailla, joilla ripulia esiintyy säännöllisesti sorafenibiannostelun jälkeen. Sitä tulisi käyttää ripulin ennaltaehkäisyyn vain</p>	<p>osoittaneet tehonsa myös ruokatorven refluksitaudissa. Nykyisin on vahva tutkimusnäyttö siitä, että protonipumppuinhibiittori närästyksen hoitona on tehokkaampi kuin sukralfaatti.</p> <p>Ripuli liitetään usein sorafenibihoitoon ja esiintyy useimmin asteen yksi ja kaksi ripulina. Se esiintyy yleensä heti hoidon alussa, munuais- tai maksasyöpöpotilailla ensimmäiseen kahdeksaan hoitoviikkoon asti. TARGET-tutkimuksessa se esiintyi heti hoidon alussa (ensimmäisen kk:n aikana) ensimmäisten hoitosyklien aikana (23 %, 23 %, 29 % ja 39 %) sykleissä yksi, kaksi, kolme ja neljä (Escudier ym. 2007).</p> <p>Kilpirauhassyöpöpotilailla ripuli esiintyy usein sisäelinsyöpöpotilaita myöhemmin, noin 3–4 kk hoidon alusta. Kilpirauhassyövässä ripulin esiintyminen voi olla hidasta ja jäädä sittemmin pysyväksi huonojen ruokatottumusten vaikeuttaessa sitä. Kirjoittajat ovat havainneet, että huolimatta kasvaimen tyypistä (munuais-, maksa- ja kilpirauhassyöpä) ripulia esiintyy aika ajoin (esim. 2–3 pvnä/vko) suurimmalla osalla (80%) potilaista. maksasyöpöpotilailla ripulia kuitenkin esiintyy huomattavasti useammin, jopa 10–20 kertaa päivässä (5%) potilaista. (Julkaisematon kirjoittajien data). Näillä potilailla samanaikainen disaccharide lactose -lääkitys maksasyövän aiheuttaman aivovaurion hoitona saattaa aiheuttaa myös ruoansulatuskanavan häiriöitä ja saattaa olla heillä ripulin syynä. Hoitamattomalla ripulilla on vakavia seurauksia, kuten elimistön kuivuminen ja elektrolyyttitasapainon häiriöt ja sillä on ilmeinen merkitys potilaan elämänlaadun kannalta ja hänen kykyään kestää syöpälääkitys.</p> <p>Ripulin hoito on samanlaista riippumatta kasvaimen tyypistä ja sisältää yleensä ruokavaliomuutoksia, ripulioireiden hallintaa ja tarkkailua sekä elektrolyyttihoitoa. Kirjoittajien kokemuksen mukaan</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>sellaisille potilaille, joiden ripuloinnin etymologia tunnetaan ja joiden ripuloinnilla on olemassa tietynlainen säännönmukaisuus. Sellaiset potilaat, jotka ovat huolissaan öisistä löysistä ulosteista ja joilla loperamidi tehoaa ripuliin hyvin, voivat hyötyä loperamidin ottamista juuri ennen nukkumaanmenoa. Jos loperamidi 4 mg joka neljäs tunti ei tehoa ripuliin, suositellaan kokeilemaan difenolaxylaatti-atropiini-kombinaatiota sisältävää lääkettä.</p>	<p>sorafenibiannoksen vähentämistä tai keskeyttäminen on harvinaista, jos potilaalla on asteen yksi tai kaksi ripuli. Jos oireiden mukaista ripulinhoitoa tarvitaan, suurin osa pärjää hyvin yhdellä ripulilääkkeellä kuten loperamidi jonka annosta voidaan nostaa niin kauan kuin ripulin hoitovaste saavutetaan. Ne maksasyöpäpotilaat, joilla on disaccharide lactose -lääkitys, saattavat joutua laskemaan sen annosta.</p>
<p>Korkea verenpaine ja muut sorafenibihoitoon liittyvät sydän- ja verisuonihaittavaikutukset</p>	<p>Verenpaineen mittaus tulee tehdä terveydenhuollon yksikössä kahden viikon välein ensimmäisen kahden kuukauden ajan sorafenibihoidon aloittamisesta. Sen tarkoitus on ehkäistä sorafenibihoidon mahdollisesti aiheuttaman verenpaineen nousu. Jos mahdollista, potilaiden tulisi mitata verenpainettaan itse ja pitää päiväkirjaa verenpainearvoistaan ja tuoda päiväkirja mukanaan aina vastaanotolle. Jos potilaan verenpaine nousee, tulee hänen korkeata verenpainettaan hoitaa Käypä hoito -suosituksen mukaisesti. Korkea verenpaine saadaan usein helposti hallintaan tiatsidi-diureeteilla, beetasalpaajalla, angiotensiini-inhibiittorilla tai angiotensiinireseptorin estäjällä yksin tai kombinaationa.</p> <p>Sorafenibilla samanaikaiset CYP3A4-entsyymien induktorit voivat heikentää hoidon tehoa ja vastaavasti CYP3A4-inhibiittorit lisätä toksisuutta (Bono &amp; Elonen 2013). Huomionarvoista on se, että kalsiumkanavan estäjillä diltiatseemilla ja verapamiililla on mahdollisia yhteisvaikutuksia sorafenibin kanssa CYP3A4 -reitin kautta ja siksi niiden käyttöä tulisi välttää. Lisäksi on jotain näyttöä siitä, että nifedipiini saattaa lisätä VEGF -sekreetiota, ja siksi sen käyttöä yhdessä sorafenibin kanssa ei suositella. Jos potilaan aiempi verenpainetauti on hyvin kontrollissa jollain tietyllä valmisteella (paitsi edellämäinitut vältettävät lääkkeet), potilaan pystyy yleensä jatkamaan hoitoa kyseisellä valmisteella. Sorafenibilla tehdystä</p>	<p>Verenpaineen nousua on raportoitu kilpirauhassyöpäpotilailla enemmän kuin maksa- tai munuaissyöpäpotilailla. Tämä saattaa johtua kilpirauhassyöpäpotilaiden pidemmistä hoitoajoista. Verenpaineen nousua esiintyy yleisimmin kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana, siksi verenpainetta tulee seurata viikoittain ensimmäisten kuuden hoitoviikon aikana. Koska joillakin potilailla on jo valmiiksi korkea verenpaine ja he saattavat jo olla verenpainelääkityksellä ennen sorafenibihoidon aloitusta. (Brose ym. 2014b.)</p> <p>Yleensä korkea verenpaine ei suoranaisesti vaikuta elämänlaatuun kuten vähemmän yleiset tai harvinaisemmat haittavaikutukset. sydän- ja verisuonitapahtumat, (sydämen vajaatoiminta, sydämen hapenpuute ja/tai infarkti, hypertensiivinen kriisi ja QT-ajan pidentyminen), porttilaskimopaineen nousu, maksan laskimolaajentumien vuoto, haavojen huono paraneminen ja ihon levyepiteelikarsinoma.</p> <p>Niillä maksasyöpäpotilailla, joilla on pitkälle edennyt kirroosi, on luontaisesti alhainen verenpaine johtuen perifeerisestä vasodilataatiosta, jota esiintyy lähes puolella sellaisista sairaalahoitoa vaatineilla kirroosi- ja askitespotilailla. Näillä potilailla sorafenibihoito usein auttaa normalisoimaan korkeanverenpaineensa. Lisäksi ripuli, joka voi johtaa nestehukkaan ja verenpaineen laskuun, voi peittää korkean verenpaineen, mikä saattaa</p>

	<p>vaiheen kaksi placebokontrolloidussa tutkimuksessa (N=202) potilaalla aloitettiin verenpainelääkitys, ja kunnes verenpaine saatiin kontrolliin, potilaat pysyivät aloitetulla annostelulla eikä annostelua tarvinnut myöhemmin muuttaa. (Ratain ym. 2006.)</p>	<p>löytyä vasta sitten kun potilaan ripuli on hoidettu. Kun korkea verenpaine on kerran saatu hoidettua normaaliksi, se yleensä pysyy normaalina eikä sorafenibiannosta tarvitse sen takia enää muuttaa.</p> <p>Pitkäaikaiseen (&gt;1 vuosi) sorafenibihoitoon liittyy sekä tromboembolioiden ja sydänlihaskemian lisääntynyt riski. Tyrosiinikinaasi-inhibiittorien aiheuttama valtimotukosten relatiivinen riski vaihtelee kasvaintyyppin mukaan. Suurissa kliinisissä maksasyöpä- (n=297) ja munuaissyöpätutkimuksissa (n=451) valtimotukosten relatiivinen riski verrattuna placeboon oli 2.03 ja 6.00. Ero munuaissyöpäpotilailla oli tilastollisesti merkitsevä mutta maksasyöpäpotilailla tilastollisesti merkitsevää eroa ei saatu. Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan sorafenibin ja sunitinibin munuaissyöpäpotilailla tehdyssä sydänturvallisuutta tutkineessa tutkimuksessa tuloksena oli sorafenibihoidetuilla potilailla oli 2%:n alenema vasemman kammion ejektiofraktiossa (Haas ym. 2012).</p> <p>Fistelin muodostuminen, jota esiintyi &lt;1% maksasyöpä- ja munuaissyöpäpotilaista, esiintyi useimmin joko aiemmin leikatulle tai sädehoidetulle alueelle. Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan klinikot ovat usein huolestuneita haavojen mahdollinen huonosta paranemisesta sorafenibihoidon aikana, koska sorafenibin vaikutusmekanisista johtuen verisuonien läpivirtaus on heikentynyt, ja tämän vuoksi haavat paranevat huonosti. Usein tästä johtuen sorafenibilääkitys keskeytetään noin vuorokausi ennen leikkausta ja sitä jatketaan, kunnes leikannut lääkäri on todennut leikkaushaavan parantuneen kokonaan. Ilmeisesti taustalla tässä on tieto siitä, että sorafenibin poistuman puoliintumisaika on noin 25–48 tuntia (Nexavar®-valmisteyhteenveto 2018). Kirjoittajat kuitenkin huomauttavat, että vastoin suosituksia he eivät ole lopettaneet sorafenibihoitoa</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>potilailtaan ennen leikkauksia, eivät edes ennen päiväystyyleikkauksia, ja he eivät ole havainneet haavan paranemisen suhteen minkäänlaisia ongelmia</p> <p>Korkean verenpaineen ja kaikkien sydän- ja verisuonihaittavaikutusten hoidossa kilpirauhassyöpäpotilaan ohjaus on keskeisessä roolissa. Potilaita tulee jatkuvasti muistuttaa sydän- ja verisuonihaittavaikutusten mahdollisuudesta ja rohkaista heitä raportoimaan välittömästi mahdollisista oireista terveydenhuoltohenkilöstöön. Hoitosuositukset voivat vaihdella kasvaintyyppistä riippuen, korkea verenpaine pitää hoitaa Käypä hoito -suositusten mukaisesti.</p>
Suun limakalvotulehdukset sekä muut kurkun ja nielun alueen haittavaikutukset		<p>Suun limakalvotulehduksia sekä muita kurkun ja nielun alueen haittavaikutuksia on havaittu 30-40 % munuaissyöpäpotilailla (Escudier ym. 2007) ja 47 % kilpirauhassyöpäpotilailla (Gupta-Abramson ym. 2008) ja ne ovat olleet yleensä asteen yksi ja kaksi haittavaikutuksia. Useimmiten ne ovat esiintyneet suun alueen haavaumia, suun alueen herkkyytenä ja affisioina. Lidokaiinia ja sukralfaattia sisältävät suuvedet voivat vähentää limakalvojen herkkyyttä ja suolavedellä kurlaus saattaa helpottaa ja lieventää oireita. (Brose ym. 2014b.) Suurimmalla osalla kemoterapiapotilailla tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa (71%) suun limakalvojen tulehdus lievenyi 12 päivän jälkeen käyttämällä lidokaiinia ja sukralfaattia sisältävät suuvedet tai suola-soodavesiliuoksella tai klooriheksidiinikurlauksella. Tilastollisesti merkitsevää eroa eri hoitomuotojen ei saatu. (Dodd ym. 2000.) On hyvä huomioda, että lidokaiinia sisältävä suuvesi voi aiheuttaa nielemisongelmia joillekin potilaille</p>
Korkea porttilaskimopaine sekä maksan laskimolaajentumien vuoto		<p>Maksan laskimolaajentumien vuoto liitetään korkeaan porttilaskimopaineeseen ja on erityisesti maksasyöpään liittyvä terveysongelma eikä liity millään tavoin sorafenibihoitoon. Maksan</p>

		<p>laskimolaajentumat voivat johtua maksakirroosista tai kirroosiin, joka liittyy C-hepatiittitulehdukseen. Vaikka niistä johtuva vuoto on harvinaista, sillä on merkitystä maksasyöpöpotilaille. (Brose ym. 2014.) Sorafenibin maksasyövän hoidossa tehdyssä sen myyntiluvan perusteena olevassa SHARP-tutkimuksessa (Llovet ym. 2008) laskimolaajentumalla haittavaikutuksena ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa sorafenibiryhmässä (4 %) verrattuna placeboryhmään (2 %). Brosen ja kumppaneiden (2014b) mukaan riski kaikkiin vuototapahtumiin kaikissa sorafenibilla hoidetuissa potilasryhmissä (maksa- munuais- ja erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden tutkimuksessa) on ollut harvinaista ja tämän perusteella he esittävät, että sorafenibia ei ole tarpeen tauottaa leikkauksissakaan.</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## LYHENTEET JA VIERASKIELISTEN TERMIEN SELITYKSET

18-fluorideoxyglukoosi =ks. PET–CT

Bq= Becquerelli, Radioaktiivisen aineen aktiivisuus. Yksi becquerel tarkoittaa yhden atomiytimen virityksen purkautumista sekunnin aikana. Becquerelien määrä ilmaisee säteilyn voimakkuuden.

Child Pugh A, Child Pugh B ja Child Pugh C Child–Pugh -asteikko on luokittelumenetelmä maksakirroosia sairastavan potilaan ennusteen selvittämiseksi. Sillä voidaan määrittää mahdollisen leikkauksen potilaalle aiheuttama riski sekä potilaan selviytymisennuste tietylle ajanjaksolle. Asteikossa otetaan huomioon askiteksen ja hepaattisen enkefalopatian määrä, bilirubiini, albumiini ja protrombiiniaika. Näistä jokaisesta annetaan yhdestä kolmeen pistettä siten, että potilaan tilan vaikeusasteeksi määritetään A, B tai C.

EKG= Elektrokardiogrammi eli sydänkäyrä

EMA=Euroopan lääkevirasto

ETENE= Valtakunnallinen terveydenhuollon eettinen neuvottelukunta

FDA= Food and Drug Administration, Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto

FIMEA= Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus. Fimea ylläpitää ja parantaa väestön terveyttä valvomalla ja kehittämällä lääkealaa.

FSH= Follikkelia stimuloiva hormoni

Glandula thyroidea= Kilpirauhanen

GBq= GigaBecquerelli. Radioaktiivisen aineen aktiivisuus. Yksi becquerel tarkoittaa yhden atomiytimen virityksen purkautumista sekunnin aikana. Becquerelien määrä ilmaisee säteilyn voimakkuuden.

Gy= Gray = J/kg. Absorboitunut annos merkitsee aineeseen absorboitunutta säteilyenergiaa massayksikköä kohti.

HFSR= hand–foot-syndrome, palmoplantaarinen erytrodystesia, käsi–jalka -oireyhtymä

IAEA= International Atomic Energy Agency eli Kansainvälinen atomienergiajärjestö

ICRP= Kansainvälinen säteilysuojelukomissio

Iodine-131, <sup>131</sup>I, <sup>131</sup>I, etsi kaikki <sup>131</sup>NaI, jodi-131, <sup>131</sup>-isotooppi

INR= International Normalised Ratio= kansainvälinen suhdeluku veren hyytymistä ehkäisevän antikoagulanttihoidon vasteen seuraamiseksi

KELA= Kansaneläkelaitos

Leesio=Pesäke

LH= Luteinisoiva hormoni

MBq= MegaBecquerelli Radioaktiivisen aineen aktiivisuus. Yksi becquerel tarkoittaa yhden atomiytimen virityksen purkautumista sekunnin aikana. Becquerelien määrä ilmaisee säteilyn voimakkuuden.

mCi= Millicurie, 1 curie vastaa yhden radiumgramman aktiivisuutta. Yksi curie (tunnus Ci) on 37 miljardia becquereliä.

mSv= Millisievert. Säteilyn biologisia vaikutuksia käsiteltäessä käytetään suuria absorboitunutta annos ja ekvivalenttiannos. Absorboitunut annos merkitsee aineeseen absorboitunutta säteilyenergiaa massayksikköä kohti. Sen SI-yksikkö on gray, J/Kg. Ekvivalenttiannosta mittaa sievert, joka on gray kerrottuna säteilyn haitallisuudella. Beeta- ja gammasäteilyllä kerroin on yksi, neutronisäteilyllä 10 ja alfasäteilyllä 20.

mU/l= Milliyksikköä litrassa

NRCP= National Council on Radiation Protection and Measurements, kansallinen säteilysuojelukomissio

ORR= Overall survival, kokonaiselinaika, hoitovaste

PET/CT

PFS= progressionfree survival, progressiovapaa elinaika, etenemisvapaa elinaika

PVK= Potilasvakuutuskeskus

QT-AIKA, QTc-aika= QT-aika on sydänsähkökäyrästä eli EKG:stä mitattava suure, joka kuvastaa sydämen sähköistä palautumisvaihetta perustilaan. EKG:n QT-aika ja vastaava syketaajuuden suhteen korjattu arvo QTc kuvastavat sydämen sähköisen toiminnan palaamista aktivaation jälkeen perustasolle eli repolarisaatiota.

REFRAKTAARI= Tauti on refraktaari jos vähintään minimaalista hoitovastetta (MR) ei saavuteta, tai tauti progredioi (PD) hoidon aikana tai esimerkiksi 60 vrk sisällä viimeisestä hoidosta. Eri sairauksilla on omat kriteerinsä kuinka kauan taudin progredioinnissa voi kestää, jotta se voitaisiin luokitella refraktaariksi.

RESISTENTTI=Vastustuskykyinen

RETENTION= radiolääkehoidon teho riippuu radionuklidin sitoutumisesta syöpäsoluun kantajansa avulla (trapping) ja sitoutumisen kestosta (retention) jotta hoito olisi tehokasta

SFS = Suomen standardoimisliitto

Sievert, mSv= Ihmisen saaman säteilyannoksen määrä. Annos ilmoitetaan usein sievertin tuhannesosina eli millisieverteinä (mSv) tai miljoonasosina eli mikrosieverteinä (μSv). Annosnopeus ilmaisee, kuinka suuren säteilyannoksen ihminen saa tietyssä ajassa. Annosnopeuden yksikkö on sievertiä tunnissa (Sv/h).

SKY= Suomen kirurgiyhdistys

SPET–TT, PET/CT= yksifotoniemissiotomografian ja tietokonetomografian (TT, CT) yhdistelmä, jolla nähdään hoidon kohdentuminen ja syöpäpesäkkeiden sijainnista saadaan tarkka kolmiulotteinen käsitys

PET-kuvaus tuottaa toiminnallisia ja aineenvaihduntaan liittyviä kuvia elimistön ja erityisesti syöpäkudoksen glukoosin käytöstä, *18-fluorideoxyglukoosi*. Tutkimus perustuu positronisäteilevän glukoosin (18F-leimattu fluorodeoksiglukoosi, FDG) ja positroniemissiotomografialaitteen (PET) käyttöön. PET-kuvaus tuottaa toiminnallisia ja aineenvaihduntaan liittyviä kuvia elimistön ja erityisesti syöpäkudoksen glukoosin käytöstä.

STAKES= Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskukseksi (Stakes)

ST-ohjeet = Säteilyturvallisuusohjeet

STM= Sosiaali- ja terveysministeriö

STUK= Säteilyturvallisuuskeskus

StukLex= STUKin säädöskokoelma. johon on koottu STUKin toimialan keskeisiä säädöksiä, viranomaisten määräyksiä ja STUKin viranomaisohjeita

T3= Trijodityroniini, rT3= käänteinen trijodityroniini

T4=Tyroksiini

TGB=Tyroksiinia sitova globuliini

THL= Terveysten ja hyvinvoinnin laitos

TRAPPING= radiolääkehoidon teho riippuu radionuklidin sitoutumisesta syöpäsoluun kantajansa avulla (trapping) ja sitoutumisen kestosta (retention) jotta hoito olisi tehokasta

TSH= Tyreotropiini

rTHS= Rekombinantti alfa tyreotropiini

TYROSIINIKINAASI-INHIBIITTORI (TKI)= tyrosiinikinaasin estäjä, joka estää solun sisäistä viestintää ja ja sitä kautta solun kasvua ja jakautumista.

Vrn =Valtion ravitsemuskeskus